



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part I. 갑상선분화암의 초기치료 - 제2장 갑상선분화암의 적절한 초기 수술 2024

순천향대학교부천병원 내과¹, 용인세브란스병원 외과², 화순전남대학교병원 내과³, 충남대학교병원 이비인후과⁴, 이화여자대학교목동병원 외과⁵, 삼성서울병원 내과⁶, 서울아산병원 외과⁷, 삼성서울병원 외과⁸, 강릉아산병원 영상의학과⁹, 서울대학교병원 내과¹⁰, 중앙대학교광명병원 외과¹¹, 서울특별시보라매병원 내과¹², 단국대학교병원 이비인후과¹³, 세종충남대학교병원 이비인후과¹⁴, 국립암센터 이비인후과¹⁵, 여의도성모병원 영상의학과¹⁶, 국립암센터 내과¹⁷, 서울대학교병원 영상의학과¹⁸, 서울성모병원 내과¹⁹, 강남세브란스병원 이비인후과²⁰, 중앙대학교병원 내과²¹, 서울성모병원 병리과²², 은평성모병원 이비인후과²³

조윤영^{1*}, 이초록^{2*}, 강호철³, 구본석⁴, 권형주⁵, 김선욱⁶, 김원웅⁷, 김정환⁸, 나동규⁹, 박영주¹⁰, 백교림¹¹, 송영신¹², 우승훈¹³, 원호륜¹⁴, 유창환¹⁵, 윤지희³, 이민경¹⁶, 이은경¹⁷, 이준협⁸, 이지예¹⁸, 임동준¹⁹, 임재열²⁰, 정윤재²¹, 정찬권²², 박준욱²³, 김희경³, 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part I. Initial Management of Differentiated Thyroid Cancers - Chapter 2. Surgical Management of Thyroid Cancer 2024

Yoon Young Cho^{1*}, Cho Rok Lee^{2*}, Ho-Cheol Kang³, Bon Seok Koo⁴, Hyungju Kwon⁵, Sun Wook Kim⁶, Won Woong Kim⁷, Jung-Han Kim⁸, Dong Gyu Na⁹, Young Joo Park¹⁰, Kyorim Back¹¹, Young Shin Song¹², Seung Hoon Woo¹³, Ho-Ryun Won¹⁴, Chang Hwan Ryu¹⁵, Jee Hee Yoon³, Min Kyoung Lee¹⁶, Eun Kyung Lee¹⁷, Joon-Hyop Lee⁸, Ji Ye Lee¹⁸, Dong-Jun Lim¹⁹, Jae-Yol Lim²⁰, Yun Jae Chung²¹, Chan Kwon Jung²², Jun-Ook Park²³, Hee Kyung Kim³, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital¹, Bucheon, Department of Surgery, Yongin Severance Hospital², Yongin, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital³, Hwasun, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Hospital⁴, Daejeon, Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital⁵, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁶, Department of Surgery, Asan Medical Center⁷, Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁸, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁹, Gangneung, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹⁰, Seoul, Department of Surgery, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital¹¹, Gwangmyeong, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹², Seoul, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dankook University Hospital¹³, Cheonan, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Chungnam National University Sejong

Received May 9, 2024 / Accepted May 12, 2024

Correspondence: Jun-Ook Park, MD, PhD, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Eunpyeong St. Mary's Hospital, 1021 Tongil-ro, Eunpyeong-gu, Seoul 03312, Korea
Tel: 82-2-2030-4559, Fax: 82-2-2030-4632, E-mail: junook2000@catholic.ac.kr

Correspondence: Hee Kyung Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital, 322 Seoyang-ro, Hwasun 58128, Korea
Tel: 82-61-379-7621, Fax: 82-61-379-7628, E-mail: albeppy@gmail.com

*These two authors contributed equally to this work.

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Hospital¹⁴, Sejong, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, National Cancer Center¹⁵, Goyang, Department of Radiology, Yeouido St. Mary's Hospital¹⁶, Seoul, Department of Internal Medicine, National Cancer Center¹⁷, Goyang, Department of Radiology, Seoul National University Hospital¹⁸, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital¹⁹, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gangnam Severance Hospital²⁰, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital²¹, Department of Pathology, Seoul St. Mary's Hospital²², Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Eunpyeong St. Mary's Hospital²³, Seoul, Korea

The primary objective of initial treatment for thyroid cancer is minimizing treatment-related side effects and unnecessary interventions while improving patients' overall and disease-specific survival rates, reducing the risk of disease persistence or recurrence, and conducting accurate staging and recurrence risk analysis. Appropriate surgical treatment is the most important requirement for this purpose, and additional treatments including radioactive iodine therapy and thyroid-stimulating hormone suppression therapy are performed depending on the patients' staging and recurrence risk. Diagnostic surgery may be considered when repeated pathologic tests yield nondiagnostic results (Bethesda category 1) or atypia of unknown significance (Bethesda category 3), depending on clinical risk factors, nodule size, ultrasound findings, and patient preference. If a follicular neoplasm (Bethesda category 4) is diagnosed pathologically, surgery is the preferred option. For suspicious papillary carcinoma (suspicious for malignancy, Bethesda category 5), surgery is considered similar to a diagnosis of malignancy (Bethesda category 6). As for the extent of surgery, if the cancer is ≤ 1 cm in size and clinically free of extrathyroidal extension (ETE) (cT1a), without evidence of cervical lymph node (LN) metastasis (cN0), and without obvious reason to resect the contralateral lobe, a lobectomy can be performed. If the cancer is 1-2 cm in size, clinically free of ETE (cT1b), and without evidence of cervical LN metastasis (cN0), lobectomy is the preferred option. For patients with clinically evident ETE to major organs (cT4) or with cervical LN metastasis (cN1) or distant metastasis (M1), regardless of the cancer size, total thyroidectomy and complete cancer removal should be performed at the time of initial surgery. Active surveillance may be considered for adult patients diagnosed with low-risk thyroid papillary microcarcinoma. Endoscopic and robotic thyroidectomy may be performed for low-risk differentiated thyroid cancer when indicated, based on patient preference.

Key Words: Thyroid cancer, Thyroidectomy, Guideline, Surgery, Korean Thyroid Association

서론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part I. '갑상선분화암의 초기 치료' 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 제2장 '갑상선분화암에 대한 적절한 초기 수술' 부분은 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 '갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회'의 내과, 병리과, 외과, 이비인후과, 영상의학

과 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학회, 대한영상의학회, 대한병리학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다.

Table 1. 대한갑상선학회 갑상선암 진료권고안의 권고수준

권고수준	정의
1	강력히 권고함/강력히 권고하지 않음(strong for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분한 근거도 객관적인 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함/일반적으로 권고하지 않음(conditional for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	전문가 합의 권고(expert consensus): 임상적 근거는 부족하지만 환자의 상황과 전문가의 합의(expert consensus)에 따라 권고하는 사항
4	권고 불류(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에 게시되어 있다.

I. 갑상선분화암의 초기 치료

갑상선분화암에 대한 초기 치료의 기본 목표는 치료 관련 부작용과 불필요한 치료를 최소화하면서 환자의 생존율(전반적 및 질환 특이)은 향상시키고, 질병의 잔존이나 재발의 위험도는 낮추며, 정확한 병기결정과 재발위험도 분석을 시행하는 것이다. 이를 위해서는 초기 치료로서 적절한 수술적 절제가 가장 중요하며, 이후 환자의 병기와 재발위험도에 따라 방사성요오드 치료, 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 억제 치료 등이 추가적으로 시행된다. 초기 치료 이후에는 재발에 대한 적절한 장기 관리가 필요하다. 본고에서는 다음과 같이 갑상선분화암 환자에서 병리진단검사 결과와 수술 전 검사로 예측한 임상적 병기에 따른 적절한 초기 수술에 대한 내용을 담은 제2장 ‘갑상선분화암의 적절한 초기 수술’에 대해서 다룬다.

- I.1. 갑상선분화암의 수술 전 병기를 예측하기 위한 영상 및 혈액검사
- I.2. 갑상선분화암의 적절한 초기 수술
 - I.2.1. 비진단적이거나 비정형, 여포종양, 또는 악성 의심의 세포 소견을 보이는 경우
 - Table I.2.1.A. 성인 및 소아의 갑상선결절에 대한 병리진단검사에 따른 진단 범주별 암 위험도
 - Fig. I.2.1.A. Bethesda 범주에 따른 갑상선결절의 치료 또는 추적검사
 - I.2.2. 병리진단검사에서 암으로 진단된 경우의 수술
 - I.2.3. 저위험군 미세갑상선유두암에 대한 적극적인 관찰
 - I.2.4. 림프절절제술
 - Fig. I.2.4.A. 경부 림프절 구역
 - I.2.5. 갑상선완료절제술(completion thyroidectomy)
 - I.2.6. 내시경 및 로봇 갑상선수술(endoscopic or robotic thyroidectomy)
 - I.2.7. 국소 침범을 동반한 갑상선분화암의 수술
- I.3. 갑상선분화암의 수술 전후 합병증 평가

- I.4. 갑상선분화암의 수술 후 병리학적 진단 및 병기 결정
- I.5. 갑상선분화암의 수술 후 초기 질병 상태와 재발 위험도 평가 및 초기위험군 분류
- I.6. 갑상선분화암의 갑상선절제술 후 방사성요오드 치료
- I.7. 갑상선분화암에서 수술 후 추가적인 외부 방사선 조사나 항암 치료의 역할

I.2. 갑상선분화암의 적절한 초기 수술

갑상선 수술의 목적은 비진단적이거나 비정형 세포 소견을 보이는 경우의 확진(진단적 수술), 갑상선암의 제거, 병기 결정, 방사성요오드 치료의 준비 등이다. 갑상선암의 수술은 크게 갑상선엽절제술, 갑상선전절제술(또는 갑상선근전절제술)의 수술법이 주로 사용된다. 갑상선의 협부에 국한되어 있으며 크기가 작은 저위험군 환자에서는 협부절제술도 시행될 수 있다.^{1,2)} 병리진단 검사(세침흡인검사 또는 중심바늘생검)의 결과에 따라, 다음과 같이 동반된 임상 소견을 고려하여 적절한 초기 치료를 고려할 수 있다.

I.2.1. 비진단적이거나 비정형, 여포종양, 또는 악성의 심의 세포 소견을 보이는 경우

반복적인 병리진단검사에도 비진단적이거나, 비정형, 여포종양, 또는 악성의심의 세포 소견을 보이는 경우 갑상선 수술을 시행하는 일차 목적은 조직학적 검사에 의한 정확한 진단과 결절의 제거이다. 각각의 세침흡인 혹은 중심바늘생검 검사의 Bethesda 범주에 따른 암 위험도는 Table I.2.1.A³⁻²³⁾와 같으며, 소아에서의 암 위험도는 성인과 차이가 있다. 그러므로 수술 여부를 결정할 때에는 병리진단검사와 영상소견을 종합한 암 위험도를 고려하여야 한다.

뿐만 아니라 비진단적, 비정형 또는 여포종양 세포 소견을 보이는 결절에 대한 진단적 수술을 시행할 때에는 이들에서 암 위험도가 수술적 절제를 강하게 권고할 만큼 높지 않기 때문에 수술 후 합병증에 대한 고려가 함께 필요하다. 갑상선절제술 후 출혈, 혈종, 일시적 또는 영구적 저칼슘혈증, 되돌이후두신경 손상, 갑상선기능저하증에 따른 갑상선 호르몬 복용 등이 나타날 수 있으며, 이들 합병증의 발생 빈도는 수술 범위 및 외과의의 경험과 연관된다. 62,722건의 갑상선절제술 후 합병증을 분석했던 미국의 연구에 따르면,²⁴⁾ 합병증 발생 빈도는 16.4%였는데, 전절제술의 경우 20.4%, 엽절제술의 경우

Table I.2.1.A. 성인 및 소아의 갑상선결절에 대한 병리진단검사에 따른 진단 범주별 암 위험도(2023년 Bethesda 분류체계^{3,7)} 및 2019년 대한갑상선학회 병리진단 권고안⁸⁾)

진단 범주	세침흡인검사 ^a , % (범위)		중심바늘생검 ^b , % (95% 신뢰구간)
	성인	소아	
I. 비진단적(nondiagnostic)	13 (5-20)	14 (0-33)	33 (18-50)
II. 양성(benign)	4 (2-7)	6 (0-27)	4 (2-6)
III. 비정형(atypia of undetermined significance)	22 (13-30)	28 (11-54)	39 (32-45)
IV. 여포종양(follicular neoplasm)	30 (23-34)	50 (28-100)	52 (46-57)
V. 악성의심(suspicious for malignancy)	74 (67-83)	81 (40-100)	98 (96-100)
VI. 악성(malignant)	97 (97-100)	98 (86-100)	100

^a세침흡인검사에서 진단 범주와 암 위험도는 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology 제3판을 따랐다.^{3,7)} ^b중심 바늘생검에서 암 위험도는 2019년 대한갑상선학회 병리진단 권고안을 따랐고,⁸⁾ 문헌 검토에 따라 각 범주별로 암 위험도를 나타내었다.^{4-6,8-23)} 추적 관찰 혹은 수술적 절제를 시행한 결절에서 평가된 실제 악성도를 의미한다.

10.8%로 전절제술의 합병증 빈도가 유의하게 높았다. 합병증 중에서는 저칼슘혈증이 가장 흔하였고(전절제술의 16.1%, 엽절제술의 7.1%), 외과의의 연간 수술 건수가 많을수록 합병증 발생 빈도가 낮았다. 국내 연구에서도²⁵⁾ 부갑상선 기능을 보존하는 수술 기법에 따라 일시적 또는 영구적 부갑상선기능저하증의 발생 빈도가 크게 개선될 수 있음을 보고하였다.

또한 갑상선엽절제술 후 갑상선 기능 상태를 분석한 국내 연구에 따르면,²⁶⁾ 335명 중 215명(64%)의 환자에서 수술 후 갑상선기능저하증이 발생하였는데, 대부분은 무증상(불현성) 갑상선기능저하증이었고, 5명(1.5%)에서 현성 갑상선기능저하증이 발생하였다. 특히 119명(33%)의 환자는 수술 후 일시적인 갑상선기능저하증이 었다가 결국 정상 갑상선기능으로 회복하였다. 수술 전부터 갑상선기능저하증이었던 환자가 56명(17%) 포함되어 있었고, 수술 전부터 혈청 TSH >1.7 mIU/L로 높았던 환자들에서 갑상선기능저하증으로 진행할 위험이 높았다(오즈비 2.8).

갑상선 수술 여부를 결정한 후에는 수술 범주의 결정이 필요하다. 미결정 결절이 수술 후에 최종적으로 암으로 진단되더라도, 갑상선완료절제술이 반드시 필요하지 않은 경우에는 처음 수술로 갑상선엽절제술을 시행하는 것으로 충분하다. 또한 미결정 세포 소견의 결절을 수술할 때 수술 중 동결절편검사는 전형적인 갑상선유두암의 진단에 가장 도움이 되나, 여포아형 갑상선유두암과 갑상선여포암에서는 큰 도움이 되지 못한다. 따라서 갑상선절제의 범위는 수술 합병증과 갑상선완료절제술의 가능성을 모두 고려해서 결정하여야 한다. Fig. I.2.1.A에 이상을 요약하여 제시하였다.

- I.2.1.A. 반복적인 병리진단검사에서도 비진단적 결과 (Bethesda 범주 1)가 나오는 경우, 초음파 소견상 악성이 강력히 의심되거나, 추적 관찰 동안 20% 이상 크기가 증가하거나, 임상적으로 악성의 위험도를 가진 경우에는 진단을 위해 수술을 고려한다. 권고수준 3
- I.2.1.B. 비정형 결과(Bethesda 범주 3)를 보이는 결절에서 반복적인 병리진단검사에서 결론에 이르지 못하고, 분자표지자검사가 시행되지 않았거나 결론에 이르지 못한 경우, 임상적인 위험 인자, 결절 크기 및 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 초음파 추적 관찰 또는 수술이 시행될 수 있다. 권고수준 2
- I.2.1.C. 병리진단검사서 여포종양(Bethesda 범주 4)으로 진단된 경우, 수술을 우선적으로 고려한다. 치료를 결정할 때, 여포종양의 크기가 2 cm 혹은 그 이상으로 커질수록 암 위험도가 증가함을 고려한다. 권고수준 2
- I.2.1.D. 병리진단검사서 갑상선유두암의심(악성의심, Bethesda 범주 5)인 경우에는 악성으로 진단된 경우와 유사하게 임상적인 위험 요소, 초음파 소견, 환자의 선호도를 고려하여 수술을 시행한다. 권고수준 2
- I.2.1.E. 병리진단검사서 비정형, 여포종양, 갑상선유두암의심(Bethesda 범주 3, 4, 5)으로 진단된 경우, 임상적인 위험 인자, 초음파 소견, 환자의 선호도를 고려하여 분자표지자검사를 고려해 볼 수 있다. 권고수준 2

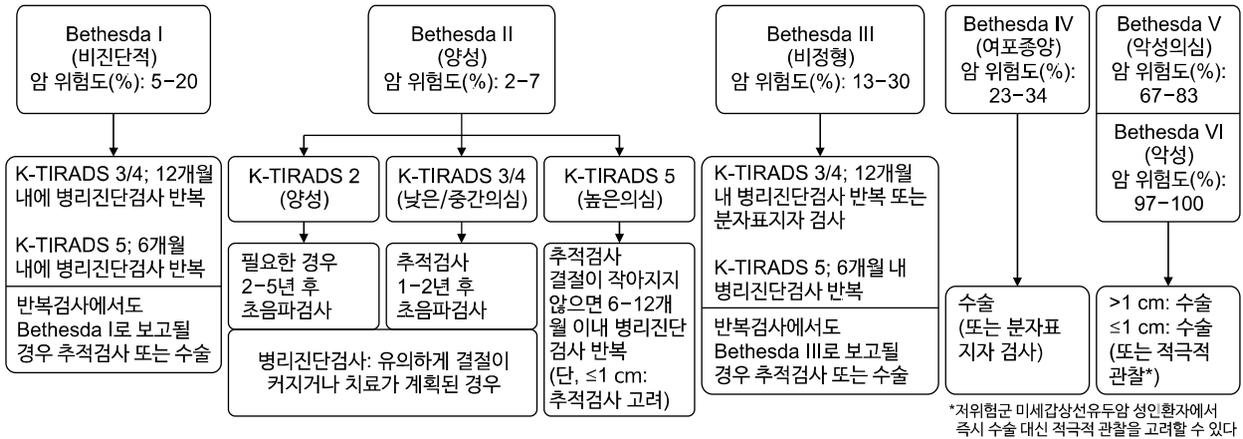


Fig. I.2.1.A. Bethesda 범주에 따른 갑상선결절의 치료 또는 추적검사.

(1) 비진단적인 경우(Bethesda 범주 1)

병리진단검사 소견이 비진단적인 경우(Bethesda 범주 1) 대부분 수술적 절제를 하지 않기 때문에 암 위험도를 정확히 평가하기는 어렵다. Bethesda 분류체계를 기반으로 한 대규모 연구 결과를 보면,²⁷⁾ 세침흡인검사에서 비진단적 결과를 보인 결절은 소아에서 11.4%, 성인에서 12.2%였다. 이 중 소아에서는 21.0%, 성인에서는 13.9%의 환자가 수술을 받았으며, 수술 검체 중 소아의 15.7%, 성인의 19.1%에서 악성으로 진단되었다. Bethesda 분류체계 제3판에 따르면, 세침흡인검사에서 비진단적(Bethesda 범주 1)으로 분류된 결절에서 수술이 시행된 경우 성인에서의 암 위험도는 평균 13%이고 소아에서는 평균 14%이다.³⁾ 중심비늘생검에 의한 비진단적 결절에서 수술이 시행된 경우 암 위험도는 평균 33%로 알려졌다.^{28,29)}

세침흡인검사에서 비진단적 결과를 얻은 결절의 암 위험도는 초음파 소견에 따라 달라지며, 높은의심(K-TIRADS 5) 결절인 경우 의미 있게 암 위험도가 높았다.^{28,29)} 79건의 세침흡인검사에 의한 비진단적 결절의 암 위험도를 분석한 국내 연구에 따르면, 높은의심(K-TIRADS 5) 결절인 경우 암 위험도가 80% (12/15)인데 반해, 중간의심(K-TIRADS 4) 결절에서는 20% (7/35), 낮은의심(K-TIRADS 3) 결절에서는 3.6% (1/28)로, 초음파 소견이 암 위험도를 예측하는 데 도움이 되었다.²⁹⁾ 또 다른 국내 연구에서도 1143건의 세침흡인검사에 의한 비진단적 결절의 암 위험도를 초음파 소견에 따라 분석하였는데, 높은의심(K-TIRADS 5) 결절 105건 중 21건에서 수술을 진행하였고 17건에서 악성으로 진단되어 높은 악성 빈도를 보였다(81%, 17/21).²⁸⁾ 반면 낮은의심(K-TIRADS 3) 결절은 550건 중 38건에서 수술을 진행하였고 10건에서 악성으로 진단되어 초음파 소견에 따른

악성 빈도의 차이가 있었다.²⁸⁾

따라서 반복적인 병리진단검사에도 비진단적 결과가 나오는 경우, 초음파 소견에서 악성을 시사하는 높은의심 소견이 없는 경우에는 주의 깊게 추적 관찰을 할 수 있으나, 초음파 소견상 악성이 강력히 의심되거나, 추적 기간 동안 20% 이상 크기가 증가하거나, 임상적으로 악성의 위험도를 가진 경우에는 진단을 위해 초음파 및 임상 소견을 고려하여 수술적 절제를 고려할 수 있다.

(2) 비정형(Bethesda 범주 3)

Bethesda 범주 3 비정형은 범주 2 양성으로 진단할 수 없을 정도의 이형성을 보이지만, 범주 4 여포종양, 범주 5 악성의심, 범주 6 악성으로 진단하기에는 불완전한 세포의 구조적 혹은 핵 모양의 이형성을 보일 때 진단된다.³⁾ 비정형으로 나온 결절에 대해 다시 세침흡인검사를 시행하는 경우 대부분은 진단적인 결과를 얻지만, 10-30%는 다시 비정형으로 진단된다. Bethesda 분류체계 제3판에 따르면, 세침흡인검사에서 비정형으로 분류된 결절에서 수술이 시행된 경우 암 위험도는 성인에서는 평균 22%, 소아에서는 평균 28%이다(Table I.2.1.A). 최근 논문에 따르면,^{27,30)} 전체 갑상선 세침흡인검사 검체 중 소아는 10.5%에서, 성인은 8.0%에서 비정형으로 진단되었다. 비정형 결절을 수술로 절제하는 비율은 소아에서 62.6%, 성인에서 36.2%로 소아에서 높았고, 수술 후 악성으로 판명되는 비율은 소아에서 37.0%, 성인에서 30.5%였다.

비정형 검체에서 암 위험도를 예측하기 위해 분자표지자검사를 이용할 수 있다. 유전자변이 검사의 민감도와 특이도는 갑상선유두암의 유병률에 따라 영향을 받지만, *BRAF*^{V600E} 유전자변이가 높은 아시아에서는

BRAF^{V600E} 단독 검사만으로도 암 위험도가 33-56%에서 71-88%로 높아진다고 보고하였다.³¹⁾ 최근 체계적 문헌고찰에서 비정형 결절을 대상으로 한 유전자패널검사의 암 위험도는 검사를 시행하지 않은 경우 17-26%와 비교하여 27.43%로 상승함을 보고하였고, 2개 이상의 유전자 변이 등 나쁜 예후와 연관된 유전자변이가 발견되거나 고위험의 유전자 발현 양상을 보이면 수술 등 적극적인 치료 결정에 도움을 줄 수 있다.

비정형으로 진단된 결절에서 초음파 소견은 결절의 악성도를 예측하는 데 도움이 되며, K-TIRADS를 기반으로 한 높은의심 초음파 소견을 보이는 결절에서 암 위험도가 63-89%로 높다.^{29,32,33)} 따라서, 비정형 결과를 보이는 결절에서 병리진단검사 재검, 분자표지자검사 등이 시행되지 않았거나 결론에 이르지 못했을 경우, 임상적인 위험 인자, 초음파 소견, 환자의 선호도에 따라 초음파 추적 관찰 또는 진단적 수술이 시행될 수 있다.

(3) 여포종양(Bethesda 범주 4)

Bethesda 분류체계에서 범주 4 여포종양은 세포 밀도가 높은 검체로 1) 여포세포가 유두암의 핵의 특징 없이 세포 균집 또는 소포 형태의 구조적인 변화를 보이는 경우, 2) 유두암 핵의 특징이 있더라도 유두 구조를 보이지 않고 소포 형태의 구조적인 변화를 보이는 경우, 3) 거의 대부분 호산성세포로만 구성된 경우에 진단된다.³⁾ 2016년 noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP) 진단명이 도입된 이후³⁴⁾ 유두암 세포핵의 특징을 보이더라도 소포 형태의 구조적인 변화를 보이고 유두 구조는 보이지 않는 경우에는 대부분 여포종양으로 진단된다.

세침흡인검사서 여포종양으로 진단되는 비율은 소아에서 6.1%, 성인에서 6.1%이며,²⁷⁾ 중심바늘생검의 여포종양 진단 비율은 8-18%로 세침흡인검사보다 더 높다.⁴⁻⁶⁾ 세침흡인검사서 진단된 여포종양에서 수술 비율은 소아에서 84.3%, 성인에서 60.5%로 소아에서 더 높고, 수술 후 악성 비율은 소아에서 41.4%, 성인에서 28.9%였다.^{27,30)} 국내 환자를 대상으로 시행된 연구에 따르면,⁴⁾ 중심바늘생검에서 여포종양으로 진단된 결절에서 수술 후 NIFTP 혹은 악성으로 판명되는 비율은 53-58%였다. 14개의 관찰연구에서, 2016개의 여포종양으로 진단된 결절을 포함한 종합된 근거를 합성한 결과에 따르면, 여포종양으로 진단된 2 cm 이상의 종양에서 종양의 크기가 커질수록 암 위험도가 증가한다.³⁵⁾ 종양 크기가 2 cm 이상인 경우가 2 cm 미만인 경우에 비해 암 위험도가 1.8배, 2 cm 이상인 종양에서 암 위험도가 높았

다. 종양 크기 3 cm를 기준으로 하는 경우 암 위험도는 2.4배이고, 4 cm를 기준으로 하는 경우 암 위험도는 2.3배, 3 cm 또는 4 cm를 기준으로 할 때에도 기준 크기 이상에서 암 위험도가 2.3배가량 높았다.

여포종양에서 진단되는 악성 종양의 상당수가 갑상선 여포암 또는 NIFTP이기 때문에 수술적 절제를 통해서만 정확한 진단이 가능하며, 미국과 유럽의 갑상선결절 권고안에서도 세침흡인검사서 여포종양으로 진단된 경우 수술적 절제를 우선적으로 권고하고 있다.^{36,37)} 다만 여포종양에서 62-70%의 빈도로 불필요한 수술이 발생하므로³⁵⁾ 수술 후 양성 결과가 나올 수 있음과 수술 후 발생할 수 있는 합병증에 대해 수술 전 환자에게 충분히 설명하고, 임상 상황, 초음파 소견 등을 고려하여 수술을 결정해야 한다.

차세대염기서열기반 유전자패널검사의 임상적인 적용이 가능하다면 여포종양에서 수술 결정을 위해 분자표지자검사를 활용할 수 있다. 그러나, 양성 결절에서도 유전자변이가 발견되므로 단일유전자만 발견되었을 때에는 악성 여부가 결론적이지 않고,³⁸⁾ 암 위험도도 발견된 유전자변이에 따라 상이하므로,³⁸⁾ 분자표지자검사도 여포종양의 악성 여부를 결정하는 데는 결론적이지 않다. 다만, 단일유전자변이가 발견되었을 경우에는, 환자의 임상상황, 초음파 소견, 환자의 선호도와 함께 해당 유전자변이의 암 위험도와 이와 연관된 갑상선암의 진행위험도 또는 예후연관성을 고려하여 수술 시행 여부 또는 수술 범주를 결정할 수 있다.^{3,37,39)}

(4) 악성의심(Bethesda 범주 5)

악성의심은 악성이 강력히 의심되지만 악성으로 확진하기에는 병리학적 소견이 부족할 때 진단되며, 세침흡인검사서 악성의심 세포 소견을 보여 수술이 시행된 경우 암 위험도는 평균 74%이고, 중심바늘생검에서 악성의심 세포로 나온 검체를 수술한 경우 암 위험도는 98%이다(Table I.2.1.A). 이 범주는 전체 갑상선결절에 대한 세침흡인검사의 1-6%를 차지하며,^{27,30)} 수술 후 악성도는 소아에서 90.5%, 성인에서 79.6%로 보고되었다. 최근 16개의 연구를 분석한 체계적 문헌고찰에 따르면 세침흡인검사서 악성의심 세포 소견을 보인 결절의 악성 빈도는 92.5%였다.⁴⁰⁾ 이 범주는 암 위험도가 높기 때문에 수술적 절제의 적응증이 된다.

수술 전 분자표지자검사 결과가 암 위험도를 보다 정확히 예측하고 수술적 절제에 대한 의사 결정을 바꿀 수 있다면 단일 또는 차세대염기서열기반 유전자패널 분자표지자검사를 고려해 볼 수 있다. 특히, *TERT* 프로모터

돌연변이와 *BRAF*^{V600E} 돌연변이가 함께 동반된 경우, *BRAF*^{V600E} 돌연변이만 있는 경우에 비해 TNM 병기가 높고(4.2배), 원격전이(11.7배), 재발률(4.3배) 및 사망률(15배)이 높은 것으로 알려져 있다. 이를 포함하여 두 개 이상의 돌연변이나 불량한 예후를 예측하는 돌연변이가 발견된다면 적극적으로 수술적 치료를 고려해야 한다.^{41,42)} 다만 분자표지자검사의 임상적인 유용성에 대해서는 비용-효과 등을 고려한 추가 연구가 필요하다.

정리하면, 병리진단검사에서 악성의심인 경우, 악성으로 진단된 경우와 유사하게 임상적인 위험 요소, 초음파 소견, 환자의 선호도를 고려하여 수술적 절제를 시행하며, 유전자변이검사 결과에 따라 수술적 절제에 대한 의사 결정이 바뀔 수 있을 경우에는 분자표지자검사를 고려해 볼 수 있다.

1.2.2. 병리진단검사에서 암으로 진단된 경우의 수술

갑상선암의 치료에서 수술은 병소의 완전한 절제를 통해 완치를 기대할 수 있는 일차 치료로서 중요한 역할을 한다. 그러므로, 병리진단검사 후 수술을 결정한 경우의 수술 범주는 종양의 크기와 병리진단검사 결과, 영상검사를 포함한 임상상을 종합적으로 고려하여 수술 범주를 결정한다.

- 1.2.2.A. 갑상선암의 크기가 1 cm 이하이고 임상적으로 육안적 갑상선외부침범이 없으며(cT1a), 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우(cN0), 반대쪽 엽을 절제해야 하는 분명한 이유가 없다면 갑상선엽절제술을 시행한다. 권고수준 1
- 1.2.2.B. 갑상선암의 크기가 1-2 cm이면서 임상적으로 육안적 갑상선외부침범이 없고(cT1b), 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우에는(cN0) 갑상선엽절제술을 우선적으로 고려한다. 단, 수술 후 방사성요오드 치료 계획, 추적 검사의 효율, 환자의 선호도 등을 고려하여 갑상선전절제술을 시행할 수 있다. 권고수준 1
- 1.2.2.C. 갑상선암의 크기가 2-4 cm이면서 임상적으로 육안적 갑상선외부침범이 없고(cT2), 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우(cN0), 재발과 합병증에 미치는 영향을 고려하여 갑상선엽절제술 또는 갑상선전절제술을 선택하여 시행할 수 있다. 권고수준 2

- I.2.2.D. 크기가 4 cm를 초과하는 갑상선분화암이 임상적으로 띠근육과 주요 기관에 대한 육안적 갑상선외부침범이 없고(cT3a), 경부 림프절전이의 증거가 없는 경우, 재발 감소 효과와 합병증 증가 위험을 고려하여 일반적으로 갑상선전절제술을 권고한다. 권고수준 2
- I.2.2.E. 갑상선암의 크기에 상관없이 임상적으로 종양의 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범이 확인되는 경우(cT3b), 재발 또는 사망 감소 효과와 합병증 증가 위험을 고려하여 갑상선전절제술을 선택적으로 시행할 수 있다. 권고수준 2
- I.2.2.F. 갑상선암의 크기에 상관없이 임상적으로 주요 기관에 대한 육안적 갑상선외부침범(cT4), 또는 경부 림프절전이(cN1)나 원격전이(M1)가 분명한 경우에는서는 특별한 금기가 없는 한 처음 수술 시 갑상선전절제와 원발암의 완전한 육안적 제거를 시행하여야 한다. 권고수준 2

본 권고안에서는 개정된 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8판의 T stage에 따라 수술 범위를 세분화하여 권고하였다. 2016년 갑상선절절 및 암 진료 권고안 이후 축적된 문헌을 근거로 국소적으로 진행된 소견이 없는 종양 크기 1 cm 이하(T1a)의 저위험군 갑상선암의 수술로는 갑상선엽절제술을 강하게 권고하였다. 또한 2016년 권고안에서 1 cm 초과인 갑상선암에서 갑상선(근)전절제술을 권고했던 것에 비해, 본 권고안에서는 임상적으로 진행된 소견이 없는 1-2 cm 크기(1 cm 초과, 2 cm 이하; T1b)의 갑상선암에 대해서는 갑상선엽절제술을 우선적으로 권고하고 있다. 갑상선암의 크기가 2-4 cm (2 cm 초과, 4 cm 이하, T2)이면서 임상적으로 진행된 소견이 없는 경우 재발과 합병증에 미치는 영향을 고려하여 갑상선엽절제술 또는 갑상선전절제술을 선택하여 시행하는 것을 권하였다. 반면 갑상선암의 크기가 4 cm 초과이거나(T3a), 띠근육을 육안적으로 침범한 경우(T3b) 갑상선전절제술을 선택적으로 권하며, 주요 기관에 대한 육안적 침범(T4), 경부 림프절전이(cN1), 원격전이(M1)가 확인되는 경우 갑상선전절제술을 우선적으로 권하였다.

(1) 임상적 T1, T2

갑상선유두암의 수술방법에 따른 예후를 분석한 메타분석에 따르면, 종양 크기 1 cm 이하(T1a), 또는 1.0-2.0

cm (T1b) 그룹에서는 갑상선전절제술과 엽절제술의 생존율간 통계적 차이가 없었다.⁴³⁾ 반면 종양 크기 2.0-4.0 cm (T2) 그룹에서는 갑상선전절제술을 받은 그룹에서 엽절제술을 받은 그룹보다 사망률이 더 낮았다(위험비 0.88, 95% 신뢰구간 0.79-0.99).

위 메타분석에 포함된 연구 중 미국 SEER 암등록자료(1985-1998)에 포함된 갑상선유두암으로 진단 받은 52,173명의 환자의 예후를 분석한 결과, 종양 크기 1 cm 미만에서는 이전 메타분석과 마찬가지로,⁴⁴⁾ 수술 방법에 따른 사망률의 차이가 없었지만, 1.0-2.0 cm (T1b)와 2.1-4.0 cm (T2)에서는 엽절제술을 시행받은 환자가 전절제술을 받은 환자에 비해 재발률(위험비 1.24-1.26)과 사망률(위험비 1.31-1.49)이 통계적으로 의미 있게 증가하였다.⁴⁵⁾ 또 다른 연구로 미국 SEER 암등록자료(2004-2008)에 포함된 종양 크기 1.0-3.9 cm이면서 임상적으로 림프절전이 없는 33,816명의 갑상선유두암 환자를 분석한 연구에 따르면, 여포아형 갑상선유두암은 수술 범위에 따른 생존율 차이가 없었으나, 갑상선유두암(conventional PTC)의 경우 전절제술을 받는 것이 생존율이 개선되었다. 특히 2.1-4.0 cm (T2)에서 엽절제술을 받은 환자들의 생존율이 통계적으로 유의하게 불량하였다(위험비 1.53).⁴⁶⁾ 갑상선유두암 T1b-T2 (종양 크기 1.1-4.0 cm)에 해당하는 8083례의 예후를 분석했던 연구에 따르면, 1552례가 육안적 갑상선외부침범, 임상적으로 경부 림프절전이, 원격전이 등 공격적인 암의 특성이 있었으나 엽절제술을 받았고, 10년 추적기간 동안 88.5%의 생존율을 보여, 공격적인 암의 특성이 없고 엽절제술을 받았던 환자들의 생존율 92.4%에 비해 유의하게 낮았으며, 사망률은 1.97배 높았다.⁴⁷⁾ 공격적인 암의 특성이 있으나 갑상선전절제술을 받고 방사성요오드 치료를 받는 것이 엽절제술만 받는 것에 비해 사망률을 낮추었다(위험비 0.65, 95% 신뢰구간 0.51-0.83).

이상을 종합하였을 때, T1a, T1b에서는 갑상선엽절제술을 받은 군에서도 생존율에 차이가 없었다. 그러므로, 두경부 방사선조사의 과거력이 없고 가족성 갑상선암이 아니면서 경부 림프절전이 없는 갑상선 내에 국한된 단일 병소의 2 cm 이하의 작은 갑상선암의 경우(T1a, T1b) 일반적으로 초기 수술은 갑상선엽절제술로 충분할 수 있다. 이는 갑상선전절제술이 재발을 최소화하겠지만, 엽절제술 후에도 상당히 낮은 재발률을 보이며, 재발 되더라도 재치료가 효과적이므로 재발률이 약간 높아지더라도 처음에는 보존적인 치료를 선택하는 것이 가능하기 때문이다.

다만 수술 후 방사성요오드 치료를 포함한 전체적인

치료 전략상 필요하거나, 55세 초과, 반대쪽 엽의 결절, 두경부 방사선조사의 과거력, 가족성 갑상선암의 경우에는 갑상선전절제술이 우선적으로 권고될 수 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 그러나, 2 cm 이하의 크기에서도 육안적 갑상선외부침범이나 임상적 경부 림프절전이 등 공격적 암의 특성이 있다면 전절제술에 비해 엽절제술의 생존율이 감소하므로, 수술 전 정밀한 영상검사를 통해 공격적이고 진행된 암의 특성 유무를 확인하고 수술 범위를 결정하는 것이 필요하다.

반면, T2 이상에서는 갑상선엽절제술을 받은 군에서 갑상선전절제술에 비해 생존율이 감소하였다. 미국의 1998-2006년 미국 SEER 암등록자료에 포함된 61,755명의 갑상선유두암 환자를 분석한 자료에서는 종양 크기 1-2 cm (T1b), 2-4 cm (T2)에서 수술 범위에 따른 생존율의 차이가 없다고 보고하였으나,⁵¹⁾ 위에서 언급한 바와 같이 1985-1998년⁴⁵⁾ 또는 2004-2008년⁴⁶⁾의 미국 SEER 암등록자료와 이들을 포함한 메타분석⁴³⁾에서는 2-4 cm 사이의 갑상선암(T2)에서는 갑상선전절제술을 받은 환자들의 생존율이 엽절제술을 받은 환자들에 비해 우월하였다. 따라서 종양 크기 2-4 cm 갑상선암(T2)에서 재발 위험도 감소를 위해서는 갑상선전절제술을 고려할 수 있다. 그러나, 연구 결과가 충분하지 않고 재발률이 높지 않고(전절제술 7.7%, 엽절제술 9.8%),⁴⁵⁾ 갑상선전절제술에 따른 수술 합병증 증가의 우려가 있다. 그러므로, 본 권고안에서는 종양 크기 2.4 cm 갑상선암(T2)의 수술 범주의 선택에 있어서 엽절제술 또는 전절제술 중 한 가지를 우선적으로 권고하기보다는, 재발과 합병증의 위험도 등을 고려하여 선택하도록 하였다.

(2) 임상적 T3, T4

AJCC 8판에서는 육안적 갑상선외부침범 없이 띠근육에만 갑상선암이 침범하는 경우를 T3b로 정의하였고, 55세 이상의 환자에서 10년 질병특이 생존율을 85-95%, 55세 미만의 젊은 연령에서는 98-100%로 추정하였다.⁵²⁾ 이후 실제로 보고된 국내 단일 기관과 미국 단일 기관의 보고에 따르면 전체적인 T3b의 10년 생존율은 각각 98.9%, 96.4%이다.^{53,54)} 최근 63,315명의 갑상선암 환자가 포함된 미국 SEER 암등록자료(2004-2012)를 분석한 연구에서는 갑상선외부침범이 없는 경우(no extrathyroidal extension, ETE), 현미경적 침범(microscopic ETE)하는 경우, 띠근육에만 국한하여 육안적으로 침범(T3b)하는 경우, 경부 주요 장기를 광범위하게 육안적으로 침범(T4)의 경우, 5년 질병특이 생존율을 각각 99.7%, 98.5%, 98.0%, 87.6%로 보고하여 T stage 증가에 따라 생존율이

점차 감소하고 T4의 생존율이 월등히 감소하였다.⁵⁵⁾ 특히, T3b이면서 종양 크기가 4 cm를 초과하는 경우 10년 질병특이 생존율이 88.1%로, 4 cm 이하인 T3b의 97.1%에 비해 현저히 감소하였다. 또한 T3b와 T4와 같은 높은 T stage가 5년 암특이 생존율의 독립적인 위험인자(각각 위험비 5.6, 위험비 32.6)로 보고하였다.⁵⁵⁾ 다만 국내 단일기관 연구들에서는 T3b의 경우 10년 암특이 생존율이 98.9-99.1%로 재발률, 생존율 등 예후에 독립적인 인자는 아니었다.^{56,57)} AJCC 8판에 새로 도입된 T3b가 예후에 미치는 영향을 확인하기 위해 8개의 후향적인 논문을 분석하여 종합된 합성 결과를 도출하였을 때, 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범(T3b)을 보이는 경우, 띠근육 침범이 없는 환자군에 비해 불량한 재발률(오즈비 1.71)과 암특이 사망률(오즈비 4.94) 및 전체 사망률(오즈비 1.68)을 보였다. 다만 이들 연구의 근거 수준은 매우 낮음, 또는 낮음으로 평가되었으며 따라서 T3b의 갑상선암의 경우, 재발 감소 등 예후 향상과 수술 후 합병증 증가 측면을 고려하여 갑상선전절제술을 선택적으로 시행할 수 있다.

반면, 크기가 4 cm 초과하는 경우(T3a) AJCC 8판에서는 55세 이상의 환자에서 10년 질병특이 생존율을 85-95%로 추정하며, 갑상선에 국한되며 크기가 4 cm 이하인 종양의 10년 질병특이 생존율 98-100%보다 월등히 낮게 추정하여 갑상선전절제의 근거가 된다.⁵²⁾ 국내 연구들에서도 AJCC 8판과 유사하게 T3a의 10년 질병 특이 생존율을 88.4-95.3%로 보고하였고,^{56,57)} 띠근육만 육안적으로 침범하는 T3b에 종양 크기 4 cm 이상의 T3a가 동반될 때 T3b 단독에 비해 생존율이 의미 있게 감소한다는 근거⁵⁵⁾로 보아, 특정 상황에서 논란이 있을 수 있으나, 2023년 대한두경부외과학회에서 권고한 바와 같이,⁵⁸⁾ 종양 크기가 4 cm 초과(T3a)하는 갑상선암의 경우 불량한 예후와 방사성요오드 적용 가능성을 고려하여 일반적으로 갑상선전절제를 권고한다.

한편, 갑상선암의 크기에 상관없이 기도, 식도, 후두, 되돌이후두신경, 피하조직, 혈관 등 경부의 주요 기관을 육안적으로 광범위하게 침범하는 경우(T4), 또는 임상적으로 경부 림프절전이나(cNI) 원격전이(MI)가 분명한 경우, 갑상선암에서는 특별한 금기가 없는 한 처음 수술 시 갑상선전절제와 원발암의 완전한 육안적 제거가 필요하다.

외과의의 경험이 많을수록 환자의 치료 성적이 좋고 합병증의 빈도가 낮다는 연구 결과가 꾸준히 보고되어 왔다. 국내 단일 기관 연구에서는 외과의의 수술 경험이 늘어날수록 부갑상선기능저하증, 성대 마비, 수술 후 출

혈이나 감염의 빈도가 크게 감소함을 보고하였다.⁵⁹⁾ 또 다른 국내 다기관, 전향적 연구에서는 경험 많은 외과의에서 수술 시간이 짧고 수술 후 합병증이 적었으며, 수술 후 성적이 안정되기 위해서는 50건 이상의 수술 경험이 필요하다고 보고하였다.⁶⁰⁾ 미국에서 보고된 연구⁶¹⁾에서는 16,954례의 갑상선전절제술의 수술 후 부작용과 외과의의 연간 갑상선 수술 건수의 상관관계를 분석하였는데, 연간 25례 이하의 갑상선 수술을 하는 외과의의 갑상선전절제술 수술 후 부작용 발생 위험이 1.5배, 수술 후 입원 일수가 12% 증가함을 보고하였다. 따라서 공격적이고 진행된 암의 특성(임상적 림프절전이, 되돌이후두신경의 침범, 육안적 갑상선외부침범 등)을 보이는 경우에는 병소의 완전한 절제를 통해 치료 성적을 높이고 합병증 발생을 줄이기 위해 숙련된 외과의에게 수술받고 향후 치료 전략을 종합적으로 수립할 수 있는 상급 병원에서 치료받는 것이 필요하다.^{24,25)}

1.2.3. 저위험군 미세갑상선유두암에 대한 적극적 관찰

1.2.3.A. 저위험군 미세갑상선유두암으로 진단된 성인 환자에서 적극적 관찰을 고려할 수 있다. 권고수준 2

갑상선유두암의 양호한 예후를 근거로 하여, 병리진단검사로 악성의심 또는 악성(Bethesda 범주 5 또는 6)으로 진단된 저위험군 갑상선유두암에 대한 적극적 관찰이 도입되었다.⁶²⁾ 적극적 관찰을 결정하기 위해서는 고위험군을 제외하는 적절한 선별과정이 중요하며, 다음과 같은 경우에는 수술을 우선적으로 고려한다.

- 가. 임상적으로 림프절전이 또는 원격전이가 의심되는 경우
- 나. 임상적으로 종양의 육안적 갑상선외부침범이 있거나 기관(trachea) 또는 되돌이후두신경(recurrent laryngeal nerve, RLN) 침범이 의심 또는 우려되는 경우
- 다. 갑상선유두암의 공격적인 조직아형이 관찰되는 경우(긴세포, 원주세포, Hobnail 아형 등)

적극적 관찰을 진행하는 동안 고해상도 초음파를 포함한 주기적인 추적 과정이 요구되며, 추적 중에 질병 진행이 확인될 때까지 수술을 지연한다. 질병 진행의 정의는 종양의 크기 증가와 림프절전이가 새롭게 발견되

는 경우를 기준으로 한다. 종양의 크기 증가는 개별 연구 별로 기준의 차이가 있으나 대부분의 연구에서 1) 종양의 최대 길이가 3 mm 이상 증가하는 경우와 2) 새로운 경부 림프절 혹은 원격전이나 갑상선외부침범 소견이 관찰되는 경우로 정의하였다.⁶³⁻⁷⁰⁾ 종양의 부피를 기준으로 하여 50% 이상 증가하는 경우를 포함하는 연구들이 있으나,⁶³⁻⁶⁷⁾ 부피 계산 과정에서 과대평가될 가능성이 있어 기준을 72-100%로 하는 연구도 있고,^{67,71)} 2개 이상의 직경이 각 2 mm 이상 증가하는 경우를 기준으로 하기도 하였다.⁶⁸⁾ 크기 또는 부피가 커진 경우에는 측정 방법에 따른 오차 등을 고려하여 3-6개월 간격으로 초음파를 시행하여 증가 소견을 확인하는 것이 권고되기도 한다.^{63,67)}

국내 연구를 포함한 2 cm 이하의 저위험군 갑상선유두암을 대상으로 평균 19개월에서 7.6년까지 적극적 관찰을 시행한 9개의 연구에서 종양의 길이가 3 mm 이상 증가하는 경우가 2.2-10.8%, 종양의 부피가 50% 이상 증가하는 경우가 16.0-28.8%로 보고되었으며, 새로운 림프절전이는 0-4.5%에서 발생하는 것으로 보고하였다.⁶³⁻⁷¹⁾ 일본에서 미세갑상선유두암으로 진단된 3222명의 적극적 관찰을 시행한 환자(평균 7.3년, 1.0-29.3년)의 장기간 추적 관찰 결과,⁷⁰⁾ 10년과 20년째 종양 크기 증가는 4.7%, 6.6%에서, 새로운 림프절전이는 1.0%, 1.6%에서 관찰되었다. 진단 당시 즉시 수술이 시행된 1327명의 환자의 1.4%에서 잔여 갑상선 재발이 확인되었으며, 10년과 20년째 림프절전이는 0.4%, 0.7%로 적극적 관찰군에 비해 유의하게 낮았지만($p=0.009$) 그 차이가 크지 않음을 보고하여, 저위험군 미세갑상선유두암 환자에서 적극적 관찰의 장기간 안전성을 확인하였다.

2 cm 이하의 저위험군 갑상선유두암 환자를 대상으로 적극적 관찰을 시행한 연구⁶⁷⁾에서 1-2 cm과 1 cm 미만군 간의 종양 크기 및 부피 변화의 차이는 없었으나, 1 cm 이상의 경우 우선적으로 수술이 권고되었고 수술을 원하지 않는 경우 적극적 관찰군으로 포함되어 있어 1-2 cm 크기의 종양에 대해서는 해석의 제한이 있다. 1 cm 이하의 환자 2705명을 대상으로 한 연구 결과에서⁶⁹⁾ 종양 크기가 9 mm 이상의 경우 종양 진행가능성이 높음이 보고되기도 하여(위험비 1.79, 95% 신뢰구간 1.11-2.86) 1-2 cm의 저위험군 갑상선유두암에서의 적극적 관찰에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

질병 진행과 관련된 인자로 연령, 성별, 초음파 소견에 대한 연구결과가 발표되었다. 적극적 관찰기간 동안 종양배가시간(tumor volume doubling time)이 빠른 경우 종양의 크기 증가 및 새로운 림프절전이의 발생이 유의하게 많이 관찰됨이 보고되었다.^{65,72)} 국내 전향적 연구에

서 적극적 관찰군의 질병 진행과 관련된 인자를 분석한 결과, 젊은 연령(30세 미만), 남성 및 종양의 크기가 6 mm 이상, 기저 TSH 농도 7 mIU/L 이상 및 초음파에서 종양내 혈류 소견이나 미만성 갑상선 질환 소견이 보이는 경우 등이 연관 관계를 보여주었다.^{68,73)} 1235명의 환자를 대상으로 시행한 일본 연구에서 40세 미만의 젊은 환자에서는 3 mm 이상 종양의 길이가 증가되는 경우가 5.9%로 60세 이상의 2.2%에 비해 높았으며 림프절전이라도 젊은 환자에서 5.3%, 60세 이상에서 0.4%로 보고하였다.⁷⁴⁾ 따라서 기대수명과 동반질환으로 인한 상대적으로 높은 수술 합병증의 위험도를 고려하였을 때, 고령의 환자에서 적극적 관찰을 시행하는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 다만 종양이 진행되는 경우에는 고령의 경우 예후를 결정하는 위험 인자이므로 면밀한 추적 검사를 통하여 진행을 확인한 후 수술적 치료를 고려하여야 한다.

갑상선유두암은 여성에서 남성에 비해 3배 높은 빈도를 보이며, 그 중에서도 가임기 여성이 1/3 정도를 차지하기 때문에 적극적 관찰 중 임신에 대한 고려가 필요하다. 임신 중 증가되는 인간 융모막 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)과 에스트로젠이 갑상선암의 성장을 자극할 수 있다는 이론적 배경에서 임신 중 갑상선암의 진행에 대한 우려가 있다.⁷⁵⁾ 하지만, 임상적으로는 임신 중 진단된 갑상선암 환자의 종양진행은 뚜렷하지 않았다.⁷⁶⁾ 적극적 관찰 중인 50명의 임신부를 대상으로 추적 관찰한 연구에서 종양의 길이 3 mm 이상 증가가 8%에서 관찰되었으며, 림프절전이는 관찰되지 않았다.⁷⁷⁾ 종양 크기가 증가한 4명의 환자 중 2명은 출산 후 수술을 시행하였으며 수술 후 재발은 없었다. 나머지 2명에서는 적극적 관찰을 지속하였으며 종양의 크기 증가는 그 이후 관찰되지 않았다. 따라서 추가적인 연구가 필요하지만, 임신을 원하는 미세갑상선유두암 환자에서 적극적 관찰에 대해서는 현재까지는 추천할 수 없다는 근거는 없으며, 적극적 관찰 중 임신을 하게 된 경우 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

한편, 치료 범주와 합병증, 그리고 질환의 장기적 예후가 적극적 관찰 중 진행 소견을 보여 수술을 하는 경우(진행 후 수술군)와 즉시 수술하는 경우(즉시 수술군) 간 차이가 있는지가 치료 방침 결정에 중요하다. 일본에서 수술을 받은 699명 환자에서 분석한 연구⁷⁸⁾에서는 즉시 수술군과 진행 후 수술군 간 치료 범주, 합병증 및 수술병리 소견 모두 차이가 없었다. 반면 516명의 수술 후 경과를 분석한 국내 전향적 연구에서 즉시 수술군과 진행 후 수술군 간의 갑상선절제 범위와 합병증에는 차이가 없었으나, 림프절전이와 방사성요오드 치료 비율

이 진행 후 수술군에서 증가하였다.⁷⁹⁾

적극적 관찰은 지속적인 추적 관찰이 필요하므로, 이에 따른 환자의 삶의 질과 사회경제적 측면에 대한 고려가 필요하다. 국내의 현재 의료환경을 기반으로 분석한 경제성 평가 연구 결과에서는 직접의료비용이 초기에는 즉시 수술군에서 높으나 약 16년 후부터는 적극적 관찰군에서 높은 것으로 보고되었다.^{80,81)} 그러나 환자의 삶의 질이나 불안감은 적극적 관찰을 선택한 경우에서 초기 선택 당시뿐만 아니라 추적 경과 중에도 지속적으로 양호한 결과를 보여 주었고,^{82,83)} 적극적 관찰 도중 수술을 받은 환자 중에서는 진행되어 수술을 받은 경우가 진행 소견 없이 수술로 변경한 경우보다 높은 삶의 질을 보여 주었다.^{82,83)} 즉, 치료 방침 자체가 삶의 질에 영향을 미치는 것 보다는 환자의 특성이 삶의 질과 치료법의 선택에 영향을 미침을 시사하고 있다. 결국 저위험군 갑상선암 환자의 치료 방침 결정과 추적 관찰에 있어서, 종양의 자연 경과뿐 아니라 치료 방침에 따른 합병증과 예후, 사회의료비용 및 환자의 삶의 질 등이 함께 고려되어 환자의 선호도를 충분히 반영한 환자과 의사의 공유의사결정이 중요하며,⁸⁴⁾ 이를 위해서는 이에 대한 임상 근거의 창출과 이에 기반한 적정 진료 지침과 프로토콜, 환자 설명서⁸⁵⁾ 등의 구축이 필요하다.

1.2.4. 림프절절제술

- 1.2.4.A. 임상적으로 중앙경부 림프절전이 확인된 경우에는 치료적 중앙경부(level VI) 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1
- 1.2.4.B. 임상적으로 중앙경부 림프절전이 발견되지 않은 갑상선유두암 환자에서 일률적인 예방적 중앙경부 림프절절제술은 권고되지 않으며, 재발 감소 효과와 합병증 증가 위험을 고려하여 선택적으로 시행할 수 있다. 권고수준 2 [임상적 고려사항] 수술 후 예후 및 치료 전략 결정에 필요한 경우에도 예방적 중앙경부 림프절절제술을 시행할 수 있다.
- 1.2.4.C. 진행된 원발암(T3, T4) 및 확인된 측경부 림프절전이(N1b)가 있는 경우에는 예방적 중앙경부 림프절절제술이 권고된다. 권고수준 2
- 1.2.4.D. 갑상선여포암에서는 대부분 예방적 중앙경부 림프절절제술이 불필요하다. 권고수준 1
- 1.2.4.E. 명백한 측경부 림프절전이 확인된 경우에는 치료적 측경부 림프절절제술을 시행한다. 권고수준 1

경부 림프절의 구역은 잘 정의되어 있는데, 가장 흔히 전이되는 림프절 구역은 중앙경부 림프절 구역(level VI)이다(Fig. 1.2.4.A). 최근 중앙경부와 그 세부 림프절의 해부학적 경계, 그리고 중앙경부 림프절절제에 관한 용어들이 관련 전문가들의 합의를 통해 결정되었다. 중앙경부 림프절전이는 대부분 수술 전 영상검사⁸⁶⁻⁸⁹⁾ 또는 수술 중 검사로 발견되지 않아 임상적으로 림프절전이 없는 것(cN0)으로 여겨질 수 있으며, 이 경우 예방적 중앙경부 림프절절제술을 시행하지 않았다면 수술 후 병기 결정에 cN0를 적용한다. 반대로 예방적 중앙경부 림프절절제술을 시행한 경우에는 수술 후 병리 결과에 따르며, 이 경우 수술 후 조직에서도 림프절전이 없다면 pN0를 적용한다.

국소 림프절전이는 진단 당시 갑상선유두암 환자의 대부분에서 관찰되는 반면, 갑상선여포암에서는 그 빈도가 낮다.⁹⁰⁻⁹²⁾ 보고자에 따라 저위험군 갑상선유두암 환자에서 림프절전이는 치료 성적에 중요한 영향을 미치지 못한다고 하지만, 대규모 후향적 연구에서는 생존율에 영향을 미치는 중요한 예측 인자의 하나이며, 특히 진단 시 연령이 55세 초과인 환자에서 중요하다고 보고되었다.^{54,93)} 또한 림프절전이의 정도에 따라 재발의 위험도가 결정되는데, 제한된 범위의 림프절 미세전이에 비해 임상적으로 림프절전이 뚜렷하거나, 다발성이거나, 크기가 크거나 피막외 침범을 보이는 림프절전이의 경우 등에서 재발의 위험이 증가하였다.^{94,95)} 최근에는 대규모 후향적 연구결과로 55세 미만의 환자에서도 림프절전이가 있는 경우가 없는 경우에 비해 적은 정도이기는 하지만 유의하게 사망의 위험이 증가되며, 전이 림프절의 수가 증가할수록 재발 위험도 증가되었다.⁹⁶⁾

한편, 예방적 중앙경부 림프절절제술을 통해 얻는 병기 정보는 사용에 유의해야 하는데, 예방적 림프절절제술은 림프절의 미세전이(pN1a)를 발견할 가능성을 높

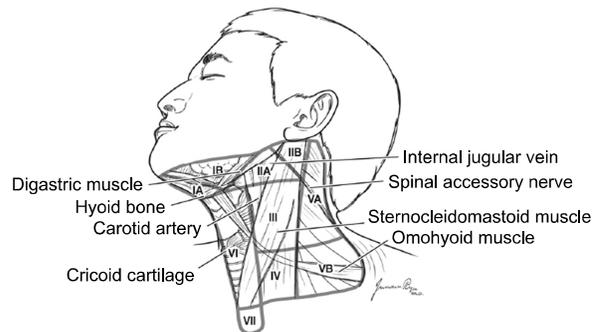


Fig. 1.2.4.A. 경부 림프절 구역(Courtesy of Junsun Ryu, MD).

여, 병기를 상향 조정할 수 있기 때문이다. 특히 55세 이상 환자의 경우 AJCC 병기가 1기에서 2기로 올라갈 수 있다.^{54,93} 그러나 실제로 림프절의 미세전이는 육안적 전이에 비해 재발에 미치는 영향이 크지 않은 것으로 알려져 있다.^{96,97} 예방적 중앙경부 림프절절제술은 병기 상승으로 방사성요오드 치료의 대상을 넓힐 수도 있고, 일부 환자에서는 림프절전이 없음 확인하여 대상을 줄일 수도 있다. 예방적 중앙경부 림프절절제술의 적절한 수술 범위에 대해서는 아직 더 많은 전향적 연구가 필요하다.

임상적으로 확인된 림프절전이(cN1)에 대한 치료적 림프절절제술의 역할은 잘 확립되어 있으며, 수술 전 중앙경부 림프절전이가 명확한 경우 갑상선전절제술과 동시에 중앙경부 림프절절제술을 시행한다.³⁶ 한편, 수술 전 중앙 림프절전이가 확인되지 않은 갑상선분화암 환자(cN0)에서 예방적 중앙 림프절절제술이 재발률을 낮추지만,^{91,94,98} 특히 일부 연구에서 미세전이의 경우 재발이나 치료 성적에 미치는 영향이 크지 않다고 보고하였다.^{91,92,96,98} 또한, 예방적 중앙경부 림프절절제술은 병리학적으로 확인되는 림프절전이(pN1)의 빈도를 높이게 되는데, 앞서 기술하였듯 림프절의 미세전이는 재발에 미치는 영향이 적고, 장기 치료 성적에 미치는 영향은 크지 않은 반면,^{91,92,97} 성대마비나 부갑상선기능저하증과 같은 수술 합병증은 증가시킨다는 점을 고려해야 한다.^{91,92,98-104} 림프절전이가 흔하지 않은 갑상선여포암에서는 일반적으로 예방적 중앙경부 림프절절제가 필요하지 않다.

본 위원회에서 임상적으로 수술 전 중앙경부 림프절전이가 발견되지 않은(cN0) 갑상선분화암 환자 1052명을 대상으로 한 전향적 무작위배정연구 6편에 대해 메타분석을 수행한 결과, 환자에서 예방적 중앙경부 림프절절제술은 전체 재발률을 오즈비 0.38로 유의미하게 감소시켰으나 영구적 부갑상선기능저하증/칼슘저하증 같은 수술 합병증의 위험 또한 오즈비 2.33으로 증가시켰다. 동일한 기준의 환자 23,511명을 대상으로 한 후향적 관찰연구 32편에 대한 메타분석 결과에서도 예방적 중앙경부 림프절절제술은 전체 재발률을 오즈비 0.62, 중앙경부 림프절 재발률을 오즈비 0.42로 유의미하게 감소시켰으나 측경부 림프절 재발률은 감소시키지 못하였다(오즈비 0.92; 95% 신뢰구간 0.73-1.14). 반면 영구적 부갑상선기능저하증/칼슘저하증, 일시적 성대마비와 같은 수술 합병증의 위험은 오즈비 1.63과 1.78로 증가시켰다. 이처럼 비록 재발률 감소 효과는 있으나 주로 중앙경부 림프절 재발에 국한되며, 재발률 자체가 2.7% (후향적

관찰연구)-3.4% (전향적 무작위배정연구)로 낮기 때문에 실제 임상에서 예방적 중앙경부 림프절절제술의 적용은 재발 감소에 따른 중앙학적 이득과 합병증의 위험을 고려하여 결정하여야 한다. 또한, 예방적 중앙경부 림프절절제술의 역할은 병기 결정에 필요한 정보를 줄 수 있는데, 예방적 중앙경부 림프절절제술이 수술 후 갑상선글로불린 수치를 낮추며 병기 결정에 유용하여 방사성요오드 치료 결정과 재발 위험 예측에 도움이 된다는 보고들도 있다.^{96,101,105,106} 그러므로 수술 후 예후 예측 및 치료 전략 결정이 필요한 경우에 예방적 중앙경부 림프절절제술을 고려할 수 있다.

이런 이유로 미국, 영국, 유럽종양학회 등의 최신 권고안마다 예방적 중앙경부 림프절절제술에 대한 권고문은 약간씩 차이가 있으며 대부분 진행된 원발암의 경우에만 예방적 중앙경부 림프절절제술을 고려할 것을 권고하고 있거나 아예 권고하지 않는 경우도 있다.^{36,54,93,94,107-109} 재발률의 경우 진단 당시 암의 진행정도 및 여러 임상적 요소들이 다양하게 영향을 미칠 수 있는 반면, 수술 합병증의 경우 숙련된 외과 의사 중앙경부 림프절절제술을 시행하는 경우 합병증 발생 빈도가 낮은 것으로 알려져 있으므로^{100,102,110} 외과의의 숙련도 고려가 함께 필요하다.

갑상선암에서는 측경부(구역 II-V, Fig. 1.2.4.A)와 구역 VII (전중격동), 그리고 드물게 구역 I의 림프절전이가 발생한다. 림프절전이가 수술 전 영상검사, 세침흡인검사 또는 세침흡인세척액-갑상선글로불린 검사를 통해 임상적으로 확인되거나, 수술 중에 확인되는 경우, 구역 단위의 림프절절제를 통해 재발의 위험을 낮추고 나아가서 사망률을 줄일 가능성도 있다. 그러므로 수술 전 측경부 림프절전이가 명확한 경우에는 측경부 림프절절제술을 시행한다.

예방적 중앙경부 림프절절제가 필요한 고위험군을 예측하는 데 종양의 돌연변이 유무의 역할에 대한 연구들이 최근 보고되고 있다. $BRAF^{V600E}$ 돌연변이는 림프절전이와 연관된다는 결과^{111,112}와 그렇지 않다는 결과들이 있다.^{41,42} 특히 우리나라와 같이 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이 빈도가 높은 지역에서는 원발암의 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이에 의한 재발 또는 사망의 양성예측도는 제한적이므로, $BRAF^{V600E}$ 돌연변이만 단독으로 발견된 경우에는 이에 의존하여 예방적 중앙경부 림프절절제술 여부를 결정하는 것은 바람직하지 않다. 다만, 수술 전 $TERT$ 프로모터 돌연변이가 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이와 함께 동반된 경우에는 림프절전이와 원격전이를 증가시키므로 예방적 중앙경부 림프절절제술을 함께 시행하는 것이 바람직하다.^{41,42}

1.2.5. 갑상선완료절제술(completion thyroidectomy)

- 1.2.5.A. 갑상선엽절제술 이후에 갑상선분화암으로 진단받은 환자가 갑상선전절제술의 적응증에 해당하면 갑상선완료절제술을 고려한다. 권고수준 1
- 1.2.5.B. 갑상선완료절제술 시행 시 임상적으로 중앙경부 림프절전이 있다면 치료적 중앙경부 림프절절제술을 시행한다. 권고수준1
- 1.2.5.C. 갑상선분화암 환자에서 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범(gross extrathyroidal extension [ETE])이 확인되는 경우, 재발 또는 사망 감소 효과와 합병증 증가 위험을 고려하여 수술 중 갑상선전절제술로의 전환 또는 갑상선완료절제술을 선택적으로 시행할 수 있다. 권고수준 2
- 1.2.5.D. 갑상선엽절제술 후 현미경상 혈관침습 소견을 보인 갑상선유두암 환자에서, 국소 재발 및 전이 감소 효과와 합병증 위험도를 고려하여 갑상선완료절제술을 선택적으로 시행할 수 있다. 권고수준 2
- 1.2.5.E. 갑상선완료절제술의 대안으로 방사성요오드 치료를 시행하지 않는다. 권고수준 3

세포 검사 결과가 미결정 또는 비진단적이어서 갑상선엽절제술을 시행한 후에 갑상선암으로 진단되면 갑상선완료절제술이 필요할 수 있다. 또한 일부 갑상선암 환자에서 다발성 병소를 제거하고 방사성요오드 치료의 효율을 높이기 위해 갑상선완료절제술이 필요하기도 하다. 그러나 갑상선 내에 국한된 유두암 또는 저위험 여포암의 경우에는 갑상선엽절제술로 충분하다. 갑상선엽절제술 후 갑상선완료절제술의 수술 위험은 전절제술의 경우와 비슷하다.¹¹³⁻¹¹⁵ 갑상선완료절제술 시행 시 임상적으로 중앙경부 림프절전이 있다면 치료적 중앙경부 림프절절제술을 시행하여야 하지만, 그렇지 않은 경우에는 갑상선완료절제술 시 예방적 중앙경부 림프절절제술을 함께 시행할 것인가에 대해서는 그 유용성이 뚜렷하지 않다.

갑상선분화암 환자에서 띠근육에 국한된 육안적 갑상선외부침범이 있는 경우 T3b로 정의되며, 이러한 소견과 관련된 재발과 질병관련 사망률 그리고 전체 사망률을 보고한 연구에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하였을 때 재발률^{56,95,116-119}과 질병관련 사망률^{55,56,95,116,117} 및 전체 사망률^{55,117}을 증가시킨다는 보고는 있으나 근거

수준은 매우 낮음, 또는 낮음으로 평가되었다. 또한 이와 관련하여 갑상선완료절제술이 재발률 또는 사망률을 감소시키는 근거는 미약하다. 다만, 추후 방사성요오드 치료의 가능성과 효율을 높이기 위하여, 수술 중 전절제술로의 전환 또는 수술 후 병리검사 결과 확인 후 갑상선완료절제술이 도움이 될 수 있다. 그러나, 갑상선완료절제술을 수행함으로써 발생 가능한 합병증 증가에 대한 우려가 있으므로, T3b의 갑상선암의 경우, 재발 또는 사망 감소 등 예후 향상과 수술 후 합병증 증가 측면을 고려하여 갑상선전절제술을 선택적으로 시행할 수 있다.

수술 이후 수행하는 조직검사서 혈관침습과 림프관 침습은 구분되어야 하며, 혈관침습의 경우 침습 유무뿐만 아니라 침습 개수도 기록해야 한다.¹²⁰ 갑상선분화암 중 갑상선유두암 환자에서 수술 이후 수행하는 조직검사 결과 상 현미경적 혈관침습이 확인되는 경우 국소 재발¹²¹⁻¹³⁰ 또는 원격 재발^{121,125-127,129}의 위험성을 증가시킨다는 보고가 있다. 따라서 암세포가 주변 조직으로 광범위 침습을 하거나 혈관을 침습한 경우에는 임상적인 치료반응평가에 근거하여, 지역 또는 원격 재발률을 낮추기 위하여 갑상선완료절제술 및 추가 치료를 고려할 수 있다.¹²⁰ 다만 보고된 연구들은 모두 후향적 관찰 연구이며 연구에 포함된 환자들 중 예후에 영향을 줄 수 있는 교란변수의 통제가 어렵고, 혈관침습의 정도에 따른 양-반응(dose-response) 상관관계까지 정립되지 않은 상태이기 때문에 일률적으로 갑상선완료절제술이 권고되지는 않는다. 다른 임상인자와 침습 정도에 따른 위험도 평가 등에 대한 추가 연구가 필요하다.

갑상선완료절제술의 경우 갑상선엽절제술을 시행하였던 수술 부위로 다시 접근하여 수술하는 방식으로 기존 수술에 의한 해부학적 변이와 조직의 유착이 있으며 따라서 되돌이후두신경의 마비와 같은 수술 합병증의 발생 빈도가 증가할 수 있다.³⁶ 그러므로 갑상선완료절제술이 필요한 경우, 환자의 예후와 관계되는 요소들을 종합적으로 고려하여야 하며, 갑상선완료절제술과 추가적인 방사성요오드 진단 또는 치료를 시행하였을 경우에 대한 이득과 위해를 고려한 환자와의 공유의사결정이 필요하다.

1.2.6. 내시경 및 로봇 갑상선수술(endoscopic or robotic thyroidectomy)

- 1.2.6.A. 내시경 및 로봇 갑상선수술은 환자의 선호도에 따라 적응증에 해당하는 저위험군 갑상선분화암에서 시행할 수 있다. 권고수준 2

내시경 또는 로봇 수술 시스템을 이용하는 최소침습(minimally invasive) 갑상선수술은 액와접근법(transaxillary approach),¹³¹⁾ 양측액와유방접근법(bilateral axillo-breast approach, BABA),¹³²⁾ 후이개접근법(posterior auricular approach),¹³³⁾ 경구강접근법(transvestibular approach)¹³⁴⁾ 등이 대체로 많이 시행되고 있다. 각각의 수술방법에 따라 장단점에 차이가 있어 수술 방법을 정확하게 이해하고 환자 개개인에게 맞는 수술 방법을 선택하여 시행하는 것이 중요하며 최소침습 수술을 시행하기 전에 경부 절제술(open thyroidectomy)에 대한 충분한 경험과 숙련이 선행되어야 한다.

내시경 및 로봇 갑상선 수술의 적응증은 외과의의 경험, 접근방법, 갑상선암의 상태 등에 따라서 변경되어야 하며, 초기 경험 외과의의 경우 갑상선 피막 또는 띠근육에 침범이 없으면서, 갑상선 전면에 위치한 종양, 크기 2 cm 이하, 명확한 중앙경부 림프절전이 없는 저위험군 갑상선분화암이 대표적인 적응증으로 볼 수 있으며, 갑상선 피막 또는 띠근육의 침습, 갑상선암이 기도식도고랑(trachea-esophageal groove)에 위치한 경우, 여러 개의 림프절전이가 있는 경우는 상대적인 금기로 볼 수 있다. 또한 숙련된 외과의의 경우는 수술의 적응증을 확대시켜 시행할 수 있다는 보고가 있으며 적응증으로는 5-6 cm 미만의 여포종양 또는 양성 갑상선 결절, 체질량지수(body mass index) $\leq 36 \text{ kg/m}^2$, 갑상선분화암(크기 4 cm 이하, 갑상선 피막 또는 띠근육의 미세침범, 중앙경부 또는 측경부 림프절전이)에 국한된 경우 고려할 수 있다. 상대적인 금기는 이전에 방사선조사의 과거력이 있는 경우, 큰 흉골하 갑상선종, 종양이 갑상선 피막 또는 띠근육 및 기도식도고랑의 위치에서 광범위한 침범이 의심되는 경우, 주변 구조물을 침범하는 다발성 림프절전이, 원격전이 등의 경우이다.¹³⁵⁾

내시경 및 로봇 갑상선 수술은 경부 절제술에 비해 다소 긴 수술 시간이 소요된다는 점, 수술을 위해 노출시켜야 하는 작업공간(working space)이 절개 수술에 비해 넓다는 점, 수술 기구에 따른 수술 비용이 비싸다는 점, 특히 학습곡선(learning curve)에 도달하기까지는 기술적으로 어려운 수술 방법인 점 등을 단점으로 꼽을 수 있다.¹³⁶⁾

그러나 수술 후 환자의 삶의 질 변화에 대한 대부분의 연구에서 수술 후 목 통증, 불편감 및 감각이상 등은 호전되거나 적어도 경부 절개술과 동일하며, 목소리 변화 및 연하 시 불편감 등은 경부 절개술에 비해 양호하거나 비슷하다는 결과를 보이고 있다. 최소침습 갑상선 수술의 대표적인 장점으로 꼽을 수 있는 미용적인 만족도는

경부 절개술에 비해 우월하다.¹³⁷⁾

수술 후 부갑상선기능저하(일시적 또는 영구적), 되돌이후두신경마비(일시적 또는 영구적), 장애종, 혈종, 수술 후 출혈, 유미누출 등의 합병증 발생 빈도는 최소침습 갑상선 수술과 경부 절제술이 다르지 않으나 기도 손상, 피부 화상, 상완신경총 일시적 기능저하, 턱끝 신경(mental nerve) 기능저하 등 최소침습수술에서만 생길 수 있는 합병증에 유의하여야 한다.¹³⁸⁾

종양학적 치료 효과에 대한 연구에 의하면 비교적 동일한 암의 특성을 가진 환자군에서 경부 림프절절제술 후 적출된 림프절의 숫자, 수술 후 TSH-자극 혈중 갑상선글로불린 수치 비교, 그리고 장기간의 추적 관찰을 통한 재발률에서도 최소침습 갑상선 수술과 경부 절제술에서 통계학적으로 차이가 없었고 종양치료효과가 동일하였다.¹³⁹⁾

1.2.7. 국소 침범을 동반한 갑상선분화암의 수술

갑상선분화암은 수술 전 국소 침범 여부를 반드시 확인하여야 한다. 영상검사에서 육안적으로 띠근육을 침범한 갑상선외부침범 이외에 되돌이후두신경, 기관지, 식도 등의 갑상선 주변 주요 기관의 침범 여부를 확인하는 것이 중요하다. 연관 증상이 있거나 영상검사에서 국소 침범이 의심이 되는 경우에는 이를 확인하기 위해 경부 초음파검사, 전산화단층촬영, 자기공명검사, 기관지내시경검사 또는 식도내시경검사 등의 추가 검사를 수술 전에 시행하여야 한다. 본 권고안의 국소 침범을 동반한 갑상선분화암의 수술에 대한 권고문은 대한두경부외과학회 2023 진료권고안을 수용 개작하여 제정하였다.⁵⁸⁾

(1) 되돌이후두신경 침범이 있는 갑상선분화암의 적절한 절제 범위

<p>I.2.7.A. 갑상선분화암이 되돌이후두신경을 침범하였으나 성대의 움직임이 유지된다면 신경 보존 시술을 시도할 수 있다. 권고수준 3</p> <p>I.2.7.B. 갑상선분화암이 되돌이후두신경을 침범하였으며 성대 마비가 확인된 경우 되돌이후두신경을 절제할 수 있다. 권고수준 3</p>

되돌이후두신경 손상은 갑상선암 수술의 주요 합병증이며 호흡 곤란 및 흡인으로 인한 음성 변화 및 호흡기 합병증과도 관련된다. 갑상선암이 되돌이후두신경을 침범한 경우, 수술 전 평가에서 성대 마비 유무에 따라 수

술 방법이 달라진다. 되돌이후두신경 침범이 갑상선분화암 환자의 예후에 미치는 영향에 대해서는 여전히 논란이 있다.

일반적으로 성대 마비가 있는 환자는 목소리가 거칠고 숨이 차는 음질을 보일 수 있으며 수술 전 후두경 검사로 성대 운동성을 평가하거나 연성 후두경 또는 스트로보스코피(stroboscopy)와 경부 초음파를 통해 성대 움직임을 확인할 수 있다. 이 때 수술 전 성대 운동성이 확인되어 성대 기능에 문제가 없는 경우, shaving operation 기법을 사용하여 성대를 보존적으로 치료할 수 있다. 따라서 환자의 직업(특히 전문 음성 사용자), 신경 침범 정도(둘러싸고 있는 정도), 일반적인 건강 상태, 반대쪽 되돌이후두신경의 기능 등을 종합적으로 고려하여 수술 기법을 결정한다. Shaving operation을 하면 1년 후 환자의 80% 이상에서 되돌이후두신경 기능이 보존되었다.^{140,141)} 국소 재발률이나 전체 생존율에는 신경 절제술과 신경 보존술을 받은 환자에서 유의한 차이가 없었다.¹⁴²⁾ 수술 중 신경 모니터링은 수술 전 되돌이후두신경이 마비되었거나 종양에 의해 침범된 경우 수술 후 기능을 예측하는 데 유용하다.¹⁴³⁾

수술 전 성대 마비가 확인되면 침범된 되돌이후두신경을 절제할 수 있다. 수술 후 기능적 결손이 예상되는 경우 성대주입술, 갑상연골성형술, 피열연골내전술 및 즉각적인 신경 재건술을 고려해볼 수 있다. 성대주입술, 갑상연골성형술, 피열연골내전술 등의 성대 내측화 시술은 수술 중 시행할 수도 있지만, 수술 중 성대의 기능을 확실히 알 수 없기 때문에 수술 후 성대 움직임과 음성을 평가한 후에 시행한다.¹⁴⁴⁾

성대 출혈, 부종, 반대측 성대 마비 등이 기도 폐쇄로 이어질 수 있으므로 보통 수술 후 수 개월간 경과 관찰을 하며, 음성 개선을 원하는 환자에게는 음성 수술을 시행한다. 수술 중 즉각적인 되돌이후두신경 재건은 신경과 근육을 재생하여 최대한의 기능을 회복하는 데 도움이 된다. 새로운 축삭이 근육에 빠르게 도달하면 근육 위축에서 회복하고 긴장을 회복할 수 있으므로 최상의 신경 재생 결과를 얻을 수 있기 때문에, 직접 문합, 신경 이식 등을 시행한다.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾

(2) 기도 침범이 있는 갑상선분화암의 적절한 절제 범위

- I.2.7.C. 갑상선분화암의 기도 침범이 의심되는 경우, 침범된 조직을 충분한 여유를 두고 완전히 절제한다. 권고수준 2
- I.2.7.D. 기도 내강 침범이 없으면 기도의 shaving partial resection을 고려할 수 있다. 권고수준 3
- I.2.7.E. 기도 내강 내 침범이 확인되면 window resection 또는 sleeve resection을 고려한다. 권고수준 3

갑상선분화암에 의한 기도 침범은 드물어 약 3.4-13% 정도로 보고되고 있다.¹⁴⁷⁾ 기도 침범은 장기 생존과 예후에 악영향을 미치며,¹⁴⁸⁾ 침범 정도에 따라 예후가 악화된다는 보고도 있다.¹⁴⁹⁾ 하지만, 기도 침범이 흔하지 않기 때문에 양질의 연구가 충분하지 않으며, 지금까지 보고된 갑상선암 치료에 대한 진료권고안에서는 기도 침범을 한 경우 수술적 치료에 대한 권장 사항을 포함하고 있지 않다.³⁶⁾

다만, 최종 병리 결과에서 절제연이 불충분한 경우 예후가 좋지 않다.¹⁵⁰⁾ 일부 연구에서 육안적으로 절제연이 음성인 경우에 현미경적으로 양성이라도 생존율에 유의한 차이가 없다고 보고하기도 했다.^{151,152)} 다른 연구에서는 절제연 음성(R0) 그룹과 현미경적 양성(R1) 그룹 간의 전체 또는 무병 생존율에 유의한 차이가 없다고 보고했다.¹⁵³⁾ 반면에, 다른 연구에서는 R0의 경우 94.4%, R1의 경우 87.6%, 육안적으로 절제연이 양성(R2)의 경우 67.9%로 절제 범위에 따라 5년 질병생존율이 감소하는 것으로 보고하였다.¹⁵⁴⁾ 또 다른 연구에서, 103명의 갑상선분화암 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 R0 및 R1 그룹 간 10년 생존율에 유의미한 차이가 있는 것으로 나타났다(65.5% vs. 27.3%).¹⁵³⁾ 그러므로, 갑상선분화암의 기도 침범이 의심되는 경우, 가능한 침범된 조직을 충분한 여유를 두고 완전히 절제하도록 한다.

기도 침범 부위의 종양 제거는 주로 shaving partial resection, window resection, sleeve resection의 세 가지 방법으로 한다.^{155,156)} Shaving partial resection은 기도 점막을 보존하면서 메스 같은 도구를 사용하여 기도 연골을 서서히 면도하여 병소를 제거하는 방법이다. Window resection은 종양 부위의 점막을 포함한 기도의 전층을 안전역을 두고 절제하는 방법으로, 결손의 크기에 따라 일차 봉합, 국소 피판술 등을 시행하여 재건할 수 있다.^{157,158)} Sleeve resection은 1개 이상의 기도 연골 전체를 제거하고 절단된 기도의 상단과 하단을 문합하는 방법이다.¹⁵⁹⁾

Shaving partial resection은 window resection 및 sleeve resection에 비해 수술 후 합병증 발생 가능성이 낮기 때문에 종양학적 안전성이 보장되는 경우에 좀 더 선호된다.¹⁵³⁾ 하지만, 연골하 침범이나 연골간 인대를 통한 침범으로 인해 완전하게 절제하기가 어려워 shaving partial resection 후 재발률이 높다는 보고도 있다.^{150,160,161)} 그러나 이러한 연구들은 증례 수가 적고, 많은 경우 기도 침범 정도에 따른 수술 방법이 명확하게 구분되지 않았다.

Shaving partial resection은 기도의 외측면에만 침범이 발생했을 때 육안으로 종양의 절제연을 확인하면서 시행한다.¹⁶²⁾ 이때 주변 조직의 동결 절편 검사를 시행하여 음성을 확인하는 것이 좋다.¹⁵²⁾ 한 보고에서, 종양이 기도 점막을 침범하지 않았을 때 shaving partial resection을 받은 22명의 환자 중 21명(95%)에서 재발하지 않았다.¹⁶³⁾

한 체계적 문헌고찰에서 기도 침범이 있는 갑상선암 환자 284명 중 shaving partial resection을 받은 환자와 window resection 또는 sleeve resection을 받은 환자의 10년 전체 생존율에 차이가 없다고 보고했다.¹⁶⁴⁾ 또 다른 체계적 문헌고찰에서는 window resection과 sleeve resection의 국소 재발률은 각각 15%와 25.6%, 전체 생존율은 각각 77.1%와 74.5%라고 보고했다.¹⁵⁶⁾ Window resection의 적절한 적응증에 대한 근거는 아직 불충분하며, 일부 저자들은 기도 둘레의 절반까지 침범한 종양에 대해 window resection을 시행할 것을 권고하기도 한다.¹⁶⁵⁾ 또 다른 보고에서, 종양이 기도 점막을 침범한 경우 반대편으로 종양이 침범할 가능성이 있기 때문에 sleeve resection을 권장한다.^{161,166)}

이상을 종합하였을 때, 기도 내강 침범이 없으면 기도의 shaving partial resection을, 기도 내강 내 침범이 확인되면 window resection 또는 sleeve resection을 우선적으로 고려할 수 있다. 하지만, 기도 침범 상태에 따라 어떤 수술 방법을 선택해야 하는지에 대해서는 향후 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.

(3) 식도 침범이 있는 갑상선분화암의 적절한 수술 범위

I.2.7.F. 갑상선분화암의 식도 침범이 의심되는 경우, 수술 시 충분한 여유공간을 두고 침범된 조직을 완전히 절제한다. 권고수준 2

국소 침습성 갑상선분화암의 식도 침범은 21% 정도로 보고되고 있다.¹⁶⁷⁾ 식도 침범은 일반적으로 원발 부위나 후방에 위치한 경우에 기도 침범과 함께 발생하며,¹⁶⁸⁾ 기도 주위 또는 식도 주위 전이 림프절로부터 침습하여 발

생할 수도 있다. 식도와 인두의 점막은 직접적인 침범에 비교적 저항력이 있는 반면, 식도의 근육층은 쉽게 침범되어 압박으로 인한 연하곤란을 유발할 수 있다. 수술 전 영상검사서 식도 침범이 의심되는 경우, 식도 내시경을 시행하여 침범 정도를 평가하여 수술 계획을 세우는 것이 좋다.¹⁶⁹⁾

식도 근육층만 침범한 경우, 점막하층을 보존하면서 침범한 근육층을 완전히 절제하는 것으로 충분하다. 종양이 식도와 점막을 광범위하게 침범한 경우, 부분 식도 절제술과 함께 유리 피판, 근피판 등의 적절한 재건술을 시행해야 한다.¹⁷⁰⁾ 갑상선분화암의 식도 침범이 의심되는 경우, 수술 시 가능한 충분한 여유공간을 두고 침범된 조직을 완전히 절제하여야 한다. 그러나, 식도 침범 정도에 따른 절제 범위에 대한 권고안을 작성하기 위해서는 향후 추가 연구가 필요하다.

중심 단어: 갑상선암, 갑상선절제술, 진료권고안, 수술, 대한갑상선학회.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사님과 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장님께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회 연구비와 국가암가이드라인 연구비 (grant number: 2112570)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Yoon Young Cho: <https://orcid.org/0000-0002-4599-2889>

Cho Rok Lee: <https://orcid.org/0000-0001-7848-3709>

Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>

Bon Seok Koo: <https://orcid.org/0000-0002-5928-0006>

Hyungju Kwon: <https://orcid.org/0000-0003-4979-8749>

Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>

Won Woong Kim: <https://orcid.org/0000-0003-3471-2068>

Jung-Han Kim: <https://orcid.org/0000-0002-2265-5556>

Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>

Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Kyorim Back: <https://orcid.org/0000-0001-9160-3541>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 Seung Hoon Woo: <https://orcid.org/0000-0001-7560-1140>
 Ho-Ryun Won: <https://orcid.org/0000-0002-5135-2474>
 Chang Hwan Ryu: <https://orcid.org/0000-0001-8150-5163>
 Jee Hee Yoon: <https://orcid.org/0000-0002-5919-6162>
 Min Kyoung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-3172-3159>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Joon-Hyop Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0470-7719>
 Ji Ye Lee: <https://orcid.org/0000-0002-3929-6254>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Jae-Yol Lim: <https://orcid.org/0000-0002-3638-2632>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Chan Kwon Jung: <https://orcid.org/0000-0001-6843-3708>
 Jun-Ook Park: <https://orcid.org/0000-0001-7118-3463>
 Hee Kyung Kim: <https://orcid.org/0000-0002-1617-3171>

References

- Huang H, Yan D, Liu W, Liu S, Xu Z, Wang X. Isthmectomy is effective and sufficient for selected patients with the isthmus-confined solitary papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg* 2022;45(9):1678-81.
- Park H, Harries V, McGill MR, Ganly I, Shah JP. Isthmusectomy in selected patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2020;42(1):43-9.
- Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2023;33(9):1039-44.
- Kim K, Bae JS, Kim JS, Jung SL, Jung CK. Diagnostic performance of thyroid core needle biopsy using the revised reporting system: comparison with fine needle aspiration cytology. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(1):159-69.
- Chung SR, Baek JH, Lee JH, Lee YM, Sung TY, Chung KW, et al. Risk of malignancy according to the subclassification of atypia of undetermined significance and suspicious follicular neoplasm categories in thyroid core needle biopsies. *Endocr Pathol* 2019;30(2):146-54.
- Na HY, Woo JW, Moon JH, Choi JY, Jeong WJ, Kim YK, et al. Preoperative diagnostic categories of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in thyroid core needle biopsy and its impact on risk of malignancy. *Endocr Pathol* 2019;30(4):329-39.
- Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* 2023;12(5):319-25.
- Jung CK, Baek JH, Na DG, Oh YL, Yi KH, Kang HC. 2019 practice guidelines for thyroid core needle biopsy: a report of the Clinical Practice Guidelines Development Committee of the Korean Thyroid Association. *J Pathol Transl Med* 2020;54(1):64-86.
- Park JY, Yi SY, Baek SH, Lee YH, Kwon HJ, Park HJ. Diagnostic efficacy, performance and safety of side-cut core needle biopsy for thyroid nodules: comparison of automated and semi-automated biopsy needles. *Endocrine* 2022;76(2):341-8.
- Ahn HS, Youn I, Na DG, Kim SJ, Lee MY. Diagnostic performance of core needle biopsy as a first-line diagnostic tool for thyroid nodules according to ultrasound patterns: comparison with fine needle aspiration using propensity score matching analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;94(3):494-503.
- Xiong Y, Yan L, Nong L, Zheng Y, Li T. Pathological diagnosis of thyroid nodules based on core needle biopsies: comparative study between core needle biopsies and resected specimens in 578 cases. *Diagn Pathol* 2019;14(1):10.
- Ahn HS, Seo M, Ha SM, Kim HS. Comparison of the diagnostic efficacy of ultrasound-guided core needle biopsy with 18- versus 20-gauge needles for thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2018;37(11):2565-74.
- Choe J, Baek JH, Park HS, Choi YJ, Lee JH. Core needle biopsy of thyroid nodules: outcomes and safety from a large single-center single-operator study. *Acta Radiol* 2018;59(8):924-31.
- Hong MJ, Na DG, Kim SJ, Kim DS. Role of core needle biopsy as a first-line diagnostic tool for thyroid nodules: a retrospective cohort study. *Ultrasonography* 2018;37(3):244-53.
- Kim HC, Kim YJ, Han HY, Yi JM, Baek JH, Park SY, et al. First-line use of core needle biopsy for high-yield preliminary diagnosis of thyroid nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(2):357-63.
- Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Kim TY, Sung TY, Song DE, et al. Efficacy and safety of core-needle biopsy in initially detected thyroid nodules via propensity score analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):8242.
- Suh CH, Baek JH, Lee JH, Choi YJ, Kim JK, Sung TY, et al. The role of core-needle biopsy as a first-line diagnostic tool for initially detected thyroid nodules. *Thyroid* 2016;26(3):395-403.
- Kim YH, Kwon HJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Yoon JH. Applying ultrasound-guided core needle biopsy for diagnosis of thyroid masses: preliminary results from a single institution. *J Ultrasound Med* 2015;34(10):1801-8.
- Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Kim JK, Kim JK, Lim HK, et al. Core needle biopsy can minimise the non-diagnostic results and need for diagnostic surgery in patients with calcified thyroid nodules. *Eur Radiol* 2014;24(6):1403-9.
- Ha EJ, Baek JH, Lee JH, Song DE, Kim JK, Shong YK, et al. Sonographically suspicious thyroid nodules with initially benign cytologic results: the role of a core needle biopsy. *Thyroid* 2013;23(6):703-8.
- Sung JY, Na DG, Kim KS, Yoo H, Lee H, Kim JH, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration versus core-needle biopsy for the diagnosis of thyroid malignancy in a clinical cohort. *Eur Radiol* 2012;22(7):1564-72.
- Joo L, Na DG, Kim JH, Seo H. Comparison of core needle biopsy and repeat fine-needle aspiration in avoiding diagnostic surgery for thyroid nodules initially diagnosed as atypical/follicular lesion of undetermined significance. *Korean J Radiol*

- 2022;23(2):280-8.
- 23) Choe JY, Kwak Y, Kim M, Chung YR, Kim HJ, Kim YK, et al. Utility of a formatted pathologic reporting system in thyroid core needle biopsy: a validation study of 1998 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(1):96-104.
 - 24) Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(12):3844-52.
 - 25) Park I, Rhu J, Woo JW, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid gland vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. *World J Surg* 2016;40(6):1382-9.
 - 26) Park S, Jeon MJ, Song E, Oh HS, Kim M, Kwon H, et al. Clinical features of early and late postoperative hypothyroidism after lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(4):1317-24.
 - 27) Vuong HG, Chung DGB, Ngo LM, Bui TQ, Hassell L, Jung CK, et al. The use of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in pediatric thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2021;31(8):1203-11.
 - 28) Lee YB, Oh YL, Shin JH, Kim SW, Chung JH, Min YK, et al. Comparison of four ultrasonography-based risk stratification systems in thyroid nodules with nondiagnostic/unsatisfactory cytology: a real-world study. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1948.
 - 29) Hong MJ, Na DG, Baek JH, Sung JY, Kim JH. Cytology-ultrasonography risk-stratification scoring system based on fine-needle aspiration cytology and the Korean-Thyroid Imaging Reporting and Data System. *Thyroid* 2017;27(7): 953-9.
 - 30) Vuong HG, Ngo HT, Bychkov A, Jung CK, Vu TH, Lu KB, et al. Differences in surgical resection rate and risk of malignancy in thyroid cytopathology practice between Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cytopathol* 2020;128(4):238-49.
 - 31) Ngo HT, Nguyen TPX, Vu TH, Jung CK, Hassell L, Kakudo K, et al. Impact of molecular testing on the management of indeterminate thyroid nodules among Western and Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pathol* 2021;32(2):269-79.
 - 32) Słowińska-Klencka D, Wysocka-Konieczna K, Klencki M, Popowicz B. Diagnostic value of six Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) in cytologically equivocal thyroid nodules. *J Clin Med* 2020;9(7):2281.
 - 33) Hong HS, Lee JY. Diagnostic performance of ultrasound patterns by K-TIRADS and 2015 ATA guidelines in risk stratification of thyroid nodules and follicular lesions of undetermined significance. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213(2): 444-50.
 - 34) Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1023-9.
 - 35) Cho YY, Ahn SH, Lee EK, Park YJ, Choi D, Kim BY, et al. Malignancy risk of follicular neoplasm (Bethesda IV) with variable cutoffs of tumor size: a systemic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109(5):1383-92.
 - 36) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
 - 37) Durante C, Hegedus L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J* 2023;12(5):e230067.
 - 38) Agarwal S, Bychkov A, Jung CK. Emerging biomarkers in thyroid practice and research. *Cancers (Basel)* 2021;14(1):204.
 - 39) Lasolle H, Lopez J, Pattou F, Borson-Chazot F, Bardet S, Groussin L, et al. SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules : role of molecular tests for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2022;83(6):395-400.
 - 40) Trimboli P, Ferrarazzo G, Piccardo A, Lucchini B, Durante C. Operation rate and cancer prevalence among thyroid nodules with FNAC report of suspicious for malignancy (TIR4) or malignant (TIR5) according to Italian classification system: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2022;78(1): 24-31.
 - 41) Chen B, Shi Y, Xu Y, Zhang J. The predictive value of coexisting BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor outcomes and high tumour aggressiveness in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;94(5):731-42.
 - 42) Moon S, Song YS, Kim YA, Lim JA, Cho SW, Moon JH, et al. Effects of coexistent BRAF(V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017;27(5):651-60.
 - 43) Zhang C, Li Y, Li J, Chen X. Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(6):e19073.
 - 44) Macedo FI, Mittal VK. Total thyroidectomy versus lobectomy as initial operation for small unilateral papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2015;24(2):117-22.
 - 45) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
 - 46) Rajjoub SR, Yan H, Calcatera NA, Kuchta K, Wang CE, Lutfi W, et al. Thyroid lobectomy is not sufficient for T2 papillary thyroid cancers. *Surgery* 2018;163(5):1134-43.
 - 47) Suman P, Razdan SN, Wang CE, Tulchinsky M, Ahmed L, Prinz RA, et al. Thyroid lobectomy for T1b-T2 papillary thyroid cancer with high-risk features. *J Am Coll Surg* 2020;230(1):136-44.
 - 48) Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(3):373-80.
 - 49) Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest* 2021;44(5):943-50.

- 50) Saenko V, Mitsutake N. *Radiation-related thyroid cancer. Endocr Rev* 2024;45(1):1-29.
- 51) Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. *Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Ann Surg* 2014;260(4):601-5; discussion 5-7.
- 52) Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. *Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? Thyroid* 2017;27(6):751-6.
- 53) Kim TH, Kim YN, Kim HI, Park SY, Choe JH, Kim JH, et al. *Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. Oral Oncol* 2017;71:81-6.
- 54) Tam S, Boonsripitayanon M, Amit M, Fellman BM, Li Y, Busaidy NL, et al. *Survival in differentiated thyroid cancer: comparing the AJCC cancer staging seventh and eighth editions. Thyroid* 2018;28(10):1301-10.
- 55) Xiang J, Wang Z, Sun W, Zhang H. *The new T3b category has clinical significance? SEER-based study. Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;94(3):449-59.
- 56) Park SY, Kim HI, Kim JH, Kim JS, Oh YL, Kim SW, et al. *Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. Br J Surg* 2018;105(9):1155-62.
- 57) Song E, Lee YM, Oh HS, Jeon MJ, Song DE, Kim TY, et al. *A relook at the T stage of differentiated thyroid carcinoma with a focus on gross extrathyroidal extension. Thyroid* 2019;29(2):202-8.
- 58) Park JO, Kim JH, Joo YH, Kim SY, Kim GJ, Kim HB, et al. *Guideline for the surgical management of locally invasive differentiated thyroid cancer from the Korean Society of Head and Neck Surgery. Clin Exp Otorhinolaryngol* 2023;16(1):1-19.
- 59) Lee DY, Oh DJ, Kang KR, Kim MS, Oh KH, Baek SK, et al. *Comparison of learning curves for retroauricular and transaxillary endoscopic hemithyroidectomy. Ann Surg Oncol* 2016;23(12):4023-8.
- 60) Lee J, Yun JH, Nam KH, Soh EY, Chung WY. *The learning curve for robotic thyroidectomy: a multicenter study. Ann Surg Oncol* 2011;18(1):226-32.
- 61) Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Hyslop T, Reed SD, Scheri RP, et al. *Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? Ann Surg* 2017;265(2):402-7.
- 62) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. *An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg* 2010;34(1):28-35.
- 63) Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, Bottici V, et al. *Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):e172-80.
- 64) Sanabria A. *Experience with active surveillance of thyroid low-risk carcinoma in a developing country. Thyroid* 2020;30(7):985-91.
- 65) Jin M, Kim HI, Ha J, Jeon MJ, Kim WG, Lim DJ, et al. *Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter cohort study in Korea. Thyroid* 2021;31(10):1494-501.
- 66) Nagaoka R, Ebina A, Toda K, Jikuzono T, Saitou M, Sen M, et al. *Multifocality and progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. World J Surg* 2021;45(9):2769-76.
- 67) Ho AS, Kim S, Zalt C, Melany ML, Chen IE, Vasquez J, et al. *Expanded parameters in active surveillance for low-risk papillary thyroid carcinoma: a nonrandomized controlled trial. JAMA Oncol* 2022;8(11):1588-96.
- 68) Lee EK, Moon JH, Hwangbo Y, Ryu CH, Cho SW, Choi JY, et al. *Progression of low-risk papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance: interim analysis of a multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma in Korea. Thyroid* 2022;32(11):1328-36.
- 69) Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, Noda T, Sano T, Sasaki T, et al. *Thyroid-stimulating hormone, age, and tumor size are risk factors for progression during active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma in adults. World J Surg* 2023;47(2):392-401.
- 70) Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, Miya A, Onoda N, Kihara M, et al. *Long-term outcomes of active surveillance and immediate surgery for adult patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma: 30-year experience. Thyroid* 2023;33(7):817-25.
- 71) Tuttle RM, Fagin J, Minkowitz G, Wong R, Roman B, Patel S, et al. *Active surveillance of papillary thyroid cancer: frequency and time course of the six most common tumor volume kinetic patterns. Thyroid* 2022;32(11):1337-45.
- 72) Oh HS, Kwon H, Song E, Jeon MJ, Kim TY, Lee JH, et al. *Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid carcinoma. Thyroid* 2019;29(5):642-9.
- 73) Lee JY, Kim JH, Kim YK, Lee CY, Lee EK, Moon JH, et al. *US predictors of papillary thyroid microcarcinoma progression at active surveillance. Radiology* 2023;309(1):e230006.
- 74) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. *Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid* 2014;24(1):27-34.
- 75) Mazzaferri EL. *Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):265-72.
- 76) Oh HS, Kim WG, Park S, Kim M, Kwon H, Jeon MJ, et al. *Serial neck ultrasonographic evaluation of changes in papillary thyroid carcinoma during pregnancy. Thyroid* 2017;27(6):773-7.
- 77) Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Ota H, Yoshioka K, Oda H, et al. *Effects of pregnancy on papillary microcarcinomas of the thyroid re-evaluated in the entire patient series at Kuma Hospital. Thyroid* 2016;26(1):156-60.
- 78) Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, Emoto N, Kasahara T, Sato J, et al. *Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults. Endocr J* 2021;68(7):763-80.
- 79) Hwang H, Choi JY, Yu HW, Moon JH, Kim JH, Lee EK,

- et al. Surgical outcomes in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma from MAeSTro study: immediate operation versus delayed operation after active surveillance. A multicenter prospective cohort study. Ann Surg* 2023;278(5): e1087-e95.
- 80) Kim K, Choi JY, Kim SJ, Lee EK, Lee YK, Ryu JS, *et al. Active surveillance versus immediate surgery for low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients in South Korea: a cost-minimization analysis from the MAeSTro study. Thyroid* 2022;32(6):648-56.
 - 81) Baek HS, Ha J, Kim K, Bae J, Kim JS, Kim S, *et al. Cost-effectiveness of active surveillance compared to early surgery of small papillary thyroid cancer: a retrospective study on a Korean population. J Korean Med Sci* 2023;38(34):e264.
 - 82) Kong SH, Ryu J, Kim MJ, Cho SW, Song YS, Yi KH, *et al. Longitudinal assessment of quality of life according to treatment options in low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients: active surveillance or immediate surgery (interim analysis of MAeSTro). Thyroid* 2019;29(8):1089-96.
 - 83) Moon JH, Ryu CH, Cho SW, Choi JY, Chung EJ, Hah JH, *et al. Effect of initial treatment choice on 2-year quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma. J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):724-35.
 - 84) Hwangbo Y, Choi JY, Lee EK, Ryu CH, Cho SW, Chung EJ, *et al. A cross-sectional survey of patient treatment choice in a multicenter prospective cohort study on active surveillance of papillary thyroid microcarcinoma (MAeSTro). Thyroid* 2022;32(7):772-80.
 - 85) Brito JP, Moon JH, Zeuren R, Kong SH, Kim YG, Iniguez-Ariza NM, *et al. Thyroid cancer treatment choice: a pilot study of a tool to facilitate conversations with patients with papillary microcarcinomas considering treatment options. Thyroid* 2018;28(10):1325-31.
 - 86) Issa PP, Mueller L, Hussein M, Albuck A, Shama M, Toraih E, *et al. Radiologist versus non-radiologist detection of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma by ultrasound: a meta-analysis. Biomedicines* 2022;10(10):2575.
 - 87) Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. *Performance of CT in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(1):154-61.
 - 88) Lee DH, Kim YK, Yu HW, Choi JY, Park SY, Moon JH. *Computed tomography for detecting cervical lymph node metastasis in patients who have papillary thyroid microcarcinoma with tumor characteristics appropriate for active surveillance. Thyroid* 2019;29(11):1653-9.
 - 89) King Z, Qiu Y, Yang Q, Yu Y, Liu J, Fei Y, *et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. Eur J Radiol* 2020;129:109103.
 - 90) Gronlund MP, Jensen JS, Hahn CH, Gronhøj C, Buchwald CV. *Risk factors for recurrence of follicular thyroid cancer: a systematic review. Thyroid* 2021;31(10):1523-30.
 - 91) Kim BY, Choi N, Kim SW, Jeong HS, Chung MK, Son YI. *Randomized trial of prophylactic ipsilateral central lymph node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(2):569-76.
 - 92) Ito Y, Miyauchi A, Masuoka H, Fukushima M, Kihara M, Miya A. *Excellent prognosis of central lymph node recurrence-free survival for cN0M0 papillary thyroid carcinoma patients who underwent routine prophylactic central node dissection. World J Surg* 2018;42(8):2462-8.
 - 93) Kim M, Kim HI, Jeon MJ, Kim HK, Kim EH, Yi HS, *et al. Eighth edition of tumor-node-metastasis staging system improve survival predictability for papillary, but not follicular thyroid carcinoma: a multicenter cohort study. Oral Oncol* 2018;87:97-103.
 - 94) Ito Y, Onoda N, Okamoto T. *The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. Endocr J* 2020;67(7):669-717.
 - 95) Song E, Kim WW, Jeon MJ, Sung TY, Song DE, Kim TY, *et al. Clinical significance of gross invasion of strap muscles in patients with 1- to 4-cm-sized papillary thyroid carcinoma undergoing lobectomy. Ann Surg Oncol* 2019;26(13):4466-71.
 - 96) Jang SW, Park JH, Kim HR, Kwon HJ, Lee YM, Hong SJ, *et al. Recurrence risk evaluation in patients with papillary thyroid carcinoma: multicenter machine learning evaluation of lymph node variables. Cancers (Basel)* 2023;15(2):550.
 - 97) Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzahrani FR, Alessa MA, Abdulmonem SK, Merdad MA, *et al. Prophylactic central neck dissection for clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. Laryngoscope* 2022;132(6):1320-8.
 - 98) Back K, Choe JH, Kim JS, Kim JH. *Occult contralateral central neck metastasis in papillary thyroid carcinoma with preoperatively documented ipsilateral lateral neck metastasis. Eur J Surg Oncol* 2021;47(6):1339-45.
 - 99) Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, *et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1316-24.
 - 100) Ahn JH, Kwak JH, Yoon SG, Yi JW, Yu HW, Kwon H, *et al. A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Surgery* 2022;171(1):182-9.
 - 101) Wang Y, Xiao Y, Pan Y, Yang S, Li K, Zhao W, *et al. The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma patients: a meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1094012.
 - 102) Sanabria A, Betancourt-Aguero C, Sanchez-Delgado JG, Garcia-Lozano C. *Prophylactic central neck lymph node dissection in low-risk thyroid carcinoma patients does not decrease the incidence of locoregional recurrence: a meta-analysis of randomized trials. Ann Surg* 2022;276(1):66-73.
 - 103) Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. *Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. World J Surg* 2018; 42(9):2846-57.
 - 104) Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. *Evaluating*

- the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: an updated meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2017;43(11):1989-2000.*
- 105) Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. *Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2013;37(8):1951-8.*
 - 106) Conzo G, Calò PG, Sinisi AA, De Bellis A, Pasquali D, Iorio S, et al. *Impact of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence of differentiated thyroid cancer in clinically node-negative patients: a retrospective study of a large clinical series. Surgery 2014;155(6):998-1005.*
 - 107) Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. *Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf) 2014;81 Suppl 1:1-122.*
 - 108) Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. *Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30(12):1856-83.*
 - 109) Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. *Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(8):925-51.*
 - 110) Yan S, Yu J, Zhao W, Wang B, Zhang L. *Prophylactic bilateral central neck dissection should be evaluated based on prospective randomized study of 581 PTC patients. BMC Endocr Disord 2022;22(1):5.*
 - 111) Tao Y, Wang F, Shen X, Zhu G, Liu R, Viola D, et al. *BRAF V600E status sharply differentiates lymph node metastasis-associated mortality risk in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2021;106(11):3228-38.*
 - 112) Zhang Z, Zhang X, Yin Y, Zhao S, Wang K, Shang M, et al. *Integrating BRAF(V600E) mutation, ultrasonic and clinicopathologic characteristics for predicting the risk of cervical central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. BMC Cancer 2022;22(1):461.*
 - 113) Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. *Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol 2003;29(9):747-9.*
 - 114) Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Delbridge LW. *Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer. Br J Surg 2002;89(6):802-4.*
 - 115) Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Michael Tuttle R, Shah JP, et al. *Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2014;21(4):1374-8.*
 - 116) Li G, Li R, Song L, Chen W, Jiang K, Tang H, et al. *Implications of extrathyroidal extension invading only the strap muscles in papillary thyroid carcinomas. Thyroid 2020;30(1):57-64.*
 - 117) Amit M, Boonsripitayanon M, Goepfert RP, Tam S, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. *Extrathyroidal extension: does strap muscle invasion alone influence recurrence and survival in patients with differentiated thyroid cancer? Ann Surg Oncol 2018;25(11):3380-8.*
 - 118) Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. *Is there a difference between minimal and gross extension into the strap muscles for the risk of recurrence in papillary thyroid carcinomas? Thyroid 2020;30(7):1008-16.*
 - 119) Kang IK, Kim K, Bae JS, Kim JS. *Is completion thyroidectomy necessary in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent lobectomy? Korean J Head Neck Oncol 2021;37(2):25-31.*
 - 120) Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. *Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. Endocr Pathol 2022;33(1):27-63.*
 - 121) Wreetsmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, et al. *Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25(5):503-8.*
 - 122) Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, et al. *Factors affecting the locoregional recurrence of conventional papillary thyroid carcinoma after surgery: a retrospective analysis of 3381 patients. Ann Surg Oncol 2015;22(11):3543-9.*
 - 123) de Castro TP, Waissmann W, Simoes TC, de Mello RC, Carvalho DP. *Predictors for papillary thyroid cancer persistence and recurrence: a retrospective analysis with a 10-year follow-up cohort study. Clin Endocrinol (Oxf) 2016;85(3):466-74.*
 - 124) Sorrenti S, Carbotta G, Di Matteo FM, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. *Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: a retrospective observational study. Cancers (Basel) 2020;12(12):3637.*
 - 125) Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. *Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 2005;241(4):640-6.*
 - 126) Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. *Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. J Am Coll Surg 2004;198(3):341-8.*
 - 127) Cao J, Hu JL, Chen C, Wang QL, Fang XH, Zhang Y, et al. *Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. J Clin Pathol 2016;69(10):872-7.*
 - 128) Chereau N, Trésallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, et al. *Does the T1 subdivision correlate with the risk of recurrence of papillary thyroid cancer? Langenbecks Arch Surg 2016;401(2):223-30.*
 - 129) Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, et al. *Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(3):309-12.*
 - 130) Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE. *Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. Eur J Cancer 1992;29A(1):44-51.*
 - 131) Kang SW, Jeong JJ, Yun JS, Sung TY, Lee SC, Lee YS, et al. *Robot-assisted endoscopic surgery for thyroid cancer: experience with the first 100 patients. Surg Endosc 2009;23(11):2399-406.*
 - 132) Lee KE, Rao J, Youn YK. *Endoscopic thyroidectomy with the da Vinci robot system using the bilateral axillary breast approach*

- (BABA) technique: our initial experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(3):e71-5.
- 133) Singer MC, Seybt MW, Terris DJ. *Robotic facelift thyroidectomy: I. Preclinical simulation and morphometric assessment. Laryngoscope* 2011;121(8):1631-5.
- 134) Richmon JD, Holsinger FC, Kandil E, Moore MW, Garcia JA, Tufano RP. *Transoral robotic-assisted thyroidectomy with central neck dissection: preclinical cadaver feasibility study and proposed surgical technique. J Robot Surg* 2011;5(4):279-82.
- 135) Lang BH, Wong CK, Tsang JS, Wong KP, Wan KY. *A systematic review and meta-analysis evaluating completeness and outcomes of robotic thyroidectomy. Laryngoscope* 2015;125(2):509-18.
- 136) Martino B, Nitro L, De Pasquale L, Lozza P, Maccari A, Castellani L, et al. *Conversion rates in robotic thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. Int J Med Robot* 2022;18(5):e2427.
- 137) Sun GH, Peress L, Pynnonen MA. *Systematic review and meta-analysis of robotic vs conventional thyroidectomy approaches for thyroid disease. Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150(4):520-32.
- 138) Pan JH, Zhou H, Zhao XX, Ding H, Wei L, Qin L, et al. *Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc* 2017;31(10):3985-4001.
- 139) Wang YC, Liu K, Xiong JJ, Zhu JQ. *Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: meta-analysis. J Laryngol Otol* 2015;129(6):558-67.
- 140) Kihara M, Miyauchi A, Yabuta T, Higashiyama T, Fukushima M, Ito Y, et al. *Outcome of vocal cord function after partial layer resection of the recurrent laryngeal nerve in patients with invasive papillary thyroid cancer. Surgery* 2014;155(1):184-9.
- 141) Moritani S, Takenobu M, Yoshioka K, Kawamoto K, Fujii T, Yasunaga M, et al. *Novel surgical methods for reconstruction of the recurrent laryngeal nerve: microscope-guided partial layer resection and intralaryngeal reconstruction of the recurrent laryngeal nerve. Surgery* 2021;169(5):1124-30.
- 142) Nishida T, Nakao K, Hamaji M, Kamiike W, Kurozumi K, Matsuda H. *Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. Ann Surg* 1997;226(1):85-91.
- 143) Kamani D, Darr EA, Randolph GW. *Electrophysiologic monitoring characteristics of the recurrent laryngeal nerve preoperatively paralyzed or invaded with malignancy. Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(5):682-8.
- 144) Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS. *Therapeutic dilemmas in the management of thyroid cancer with laryngotracheal involvement. Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(5):763-7.
- 145) Iwaki S, Maeda T, Saito M, Otsuki N, Takahashi M, Wakui E, et al. *Role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction in surgery for thyroid cancers with fixed vocal cords. Head Neck* 2017;39(3):427-31.
- 146) Yuan Q, Hou J, Liao Y, Zheng L, Wang K, Wu G. *Selective vagus-recurrent laryngeal nerve anastomosis in thyroidectomy with cancer invasion or iatrogenic transection. Langenbeck's Arch Surg* 2020;405(4):461-8.
- 147) Cody HS 3rd, Shah JP. *Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 years' experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Am J Surg* 1981;142(4):480-3.
- 148) Wada N, Nakayama H, Masudo Y, Suganuma N, Rino Y. *Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. Langenbeck's Arch Surg* 2006;391(6):545-9.
- 149) Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. *Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. Hum Pathol* 1993;24(8):866-70.
- 150) McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL Jr, Ellenhorn JD, O'Brien JC, Preskitt JT, et al. *Surgical management of thyroid cancer invading the airway. Ann Surg Oncol* 1997;4(5):403-8.
- 151) McCaffrey JC. *Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. Laryngoscope* 2006;116(1):1-11.
- 152) Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, Inoue H, Kihara M, et al. *Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intra-operatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: a 17-year experience in a single institute. Asian J Surg* 2009;32(2):102-8.
- 153) Su SY, Milas ZL, Bhatt N, Roberts D, Clayman GL. *Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: long-term control and functional outcomes. Head Neck* 2016;38(1):72-8.
- 154) Wang LY, Nixon IJ, Patel SG, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha A, et al. *Operative management of locally advanced, differentiated thyroid cancer. Surgery* 2016;160(3):738-46.
- 155) Matsumoto F, Ikeda K. *Surgical management of tracheal invasion by well-differentiated thyroid cancer. Cancers (Basel)* 2021;13(4):797.
- 156) Allen M, Spillinger A, Arianpour K, Johnson J, Johnson AP, Folbe AJ, et al. *Tracheal resection in the management of thyroid cancer: an evidence-based approach. Laryngoscope* 2021;131(4):932-46.
- 157) Ji YB, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Lee SH, Kim KR, et al. *Surgical management of tracheal invasion by differentiated thyroid cancer: how we do it. Clin Otolaryngol* 2009;34(6):565-7.
- 158) Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. *Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. Surgery* 1999;126(6):1078-87; discussion 87-8.
- 159) Shadmehr MB, Farzanegan R, Zangi M, Mohammadzadeh A, Sheikhy K, Pejhan S, et al. *Thyroid cancers with laryngotracheal invasion. Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(3):635-40.
- 160) Park CS, Suh KW, Min JS. *Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. Head Neck* 1993;15(4):289-91.
- 161) Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K. *Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential*

- sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. Surgery* 1995;117(3):268-71.
- 162) Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, Hung CJ, Lai WW, Lin MY. *Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. Br J Surg* 2005;92(11):1382-7.
- 163) Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K. *Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. Acta Otolaryngol* 2009;129(12):1498-502.
- 164) Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, Muhanna N, Ungar O, Abergel A, et al. *Outcomes of tracheal resections in well-differentiated thyroid cancer-a case series and meta-analysis. World J Surg* 2021;45(9):2752-8.
- 165) Moritani S. *Window resection for intraluminal cricotracheal invasion by papillary thyroid carcinoma. World J Surg* 2017;41(7):1812-9.
- 166) Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, Miyazaki M, Shinozaki T, Daiko H, et al. *Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. Auris Nasus Larynx* 2011;38(2):271-5.
- 167) Brauckhoff M. *Classification of aerodigestive tract invasion from thyroid cancer. Langenbecks Arch Surg* 2014;399(2):209-16.
- 168) McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. *Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. Head Neck* 1994; 16(2):165-72.
- 169) Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A, Suarez C, Kowalski LP, et al. *Management of invasive differentiated thyroid cancer. Thyroid* 2016;26(9):1156-66.
- 170) Ballantyne AJ. *Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. Am J Surg* 1994;168(6):636-9.